

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Брюховецкого Игоря Степановича на тему
«Взаимодействие стволовых и опухолевых клеток на модели
глиобластомы», представленной на соискание ученой степени доктора
медицинских наук по специальности 03.03.04 –
Клеточная биология, цитология, гистология

Актуальность темы исследования. Опухолевые клетки, их взаимодействия друг с другом, а также с неопухолевыми клетками организма являются предметом многолетних исследований, проводимых учеными разных стран. Это научное направление представляет интерес как для морфологов, специалистов в области клеточной биологии, так и для онкологов-клиницистов и экспериментаторов. Запросы клинической онкологии к подобным исследованиям обусловлены недостаточной эффективностью лечения опухолей, что, в свою очередь, рассматривается как свидетельство недостаточной изученности свойств опухолевых клеток, процесса малигнизации, влияния микроокружения на формирующуюся опухоль. Это относится и к глиальным опухолям, являющимся одной из сложных задач медицины, характеризующимся инвазивным ростом, высокой агрессивностью и резистентностью к лечению. Поиски путей управления опухолевым ростом обусловили стремительное проникновение клеточных технологий в онкологию, внедрение в медицинскую практику трансплантационных технологий, сближение клеточной биологии и онкологии с молекулярной биологией.

Информация о раковых или опухолевых стволовых клетках (ОСК), появившаяся в начале нынешнего столетия, показала, что ОСК не имеют принципиальных иммуноцитохимических различий с нормальными стволовыми клетками и обнаруживают единство основных кластеров дифференцировки с ними. В то же время, лекарства и технологии, способные эффективно влиять на ОСК отсутствуют, что во многом объясняет недостаточную эффективность лечения злокачественных опухолей. Данное обстоятельство делает

изучение ключевых свойств ОСК и механизмов их взаимодействия с другими клетками одной из задач фундаментальной медицинской науки. В рамках этого направления выполнена диссертация Брюховецкого И.С.

Ее главное внимание сосредоточено на изучении взаимодействия стволовых и опухолевых клеток. Хотя интерес к нему проявляется с середины 60-х годов 20-го века, исследования о закономерностях взаимоотношения стволовых и опухолевых клеток немногочисленны, а перечень неизученных вопросов очень значителен. В этой связи актуальность рецензируемой работы не вызывает сомнений.

Научная новизна. Следует отметить, что многие факты, отраженные в диссертации, являются новыми. Отмечу некоторые из них. Впервые с использованием современных методов молекулярной и клеточной биологии изучены закономерности миграции СК к клеткам различных линий *in vitro*. Установлено, что миграция нейральных стволовых (и прогениторных) клеток к CD133+ клеткам глиобластомы более выражена по сравнению с их движением к клеткам иного происхождения. У животных с экспериментальной глиобластомой трансплантированные стволовые клетки мигрируют в опухоль и накапливаются в очагах инвазии и некроза неопластической ткани. В условиях *in vitro* выявлена способность ГСК человека адгезировать к клеткам глиальных опухолей, замедляя темпы их пролиферации. Установлено, что накопление гемопоэтических CD34+ стволовых клеток в опухолевом очаге *in vivo* сопровождается усилением синтеза эндотелина 1, подавлением продукции TGF-1 β и увеличением числа iBa-1+ глиальных клеток.

С использованием протеомного анализа показано, что воздействие TGF-1 β сопровождается трансформацией молекулярного фенотипа клеток линии U87 глиобластомы человека, вызывая экспрессию белков пролиферации, резистентности, инвазии и репарации ДНК и угнетая синтез белков апоптоза.

Модификация ГСК фаскаплизином трансформирует цитостатическое действие клеточного препарата в цитотоксическое, сопровождаясь достоверным уменьшением объема опухоли и увеличением продолжительности жизни экспериментальных животных.

Научная и практическая значимость работы определяется тем, что полученные в ней приоритетные данные являются существенным вкладом в клеточную биологию, ее раздел, связанный со свойствами стволовых клеток, с одной стороны, и экспериментальную онкологию, с другой. Опубликованные автором статьи представляют несомненный интерес для врачей-онкологов, а также – для фармацевтов, занимающихся созданием противоопухолевых препаратов. Содержащиеся в них данные и положения могут быть включены в лекционные курсы по гистологии, патанатомии и патофизиологии, фармакологии в медицинских вузах.

Степень обоснованности научных положений и выводов, достоверность полученных результатов. Научные положения и выводы диссертации обоснованы достаточным объемом материала, рациональным планированием эксперимента, использованием современных методов исследования, обработкой результатов, их статистической обработкой. По теме диссертации опубликовано 20 статей в отечественных и зарубежных научных журналах, входящих в список ВАК РФ. Материалы диссертации доложены на Российских и международных научных конференциях, симпозиумах и конгрессах.

Объем и структура реферата. Реферат представлен на 40 страницах машинописного текста, написан хорошим языком, логично, содержит основные сведения обо всех разделах диссертационной работы, данные о внедрении результатов.

Принципиальных замечаний по автореферату диссертации нет.

Заключение. Диссертационное исследование Игоря Степановича Брюховецкого «Взаимодействие стволовых и опухолевых клеток на модели глиобластомы» является завершенной научно - квалификационной работой, в которой содержатся новые данные о закономерностях и механизмах взаимодействия и взаимовлияния тканеспецифических постнатальных стволовых клеток с опухолевыми клетками, получены новые данные о специфике молекулярно-биологических различий между стволовыми клетками различных типов, установлен противоопухолевый потенциал тканеспецифических стволовых клеток и предложены способы его усиления, идентифицированы перспективные мишени для воздействия на инвазивные и пролиферативные свойства глиобластомы.

Таким образом, в диссертации решена важная фундаментальная задача – изучены закономерности и механизмы взаимовлияния стволовых и опухолевых клеток на модели глиобластомы. Работа соответствует всем требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, утвержденной постановлением правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842, а ее автор, несомненно, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

Заведующий кафедрой биологии и гистологии ФГБУ ВО Дальневосточного государственного медицинского университета Минздрава России доктор медицинских наук, профессор Рыжавский Борис Яковлевич
12.01.2017.

Подпись заверяю: начальник управления кадров
Шишмакова Елена Александровна.

Почтовый адрес Рыжавского Б. Я.: 680000, г. Хабаровск, улица Дзержинского, д. 6, кв.133.

email: 19151943@rambler.ru

тел: +79243039997

