«УТВЕРЖДАЮ»
Генеральный директор
ФГБУ «НМИЦ онкологии»
Минздрава России,
д.м.н., профессор, академик РАН
_____ О. И. Кит
«15» мая 2026 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Юрченко Ксении Андреевны: «Ингибиторный эффект тиофосфатного антисмыслового олигонуклеотида против матричной РНК гена глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы меланомы мышей», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология в диссертационный совет 24.2.318.01 на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»

Актуальность диссертационного исследования

Диссертационная работа Юрченко К.А. посвящена проблематике пролиферативных процессов меланомы кожи, изучению новых методов исследования патогенеза и уменьшения пролиферации меланомы, с помощью влияния тиофосфатного антисмыслового олигонуклеотида, что является одной из приоритетных задач фундаментальной медицины.

Меланома кожи занимает особое место в структуре онкологической заболеваемости, являясь одной из наиболее агрессивных форм злокачественных новообразований. Высокая летальность и способность к раннему метастазированию делают эту патологию серьезной клинической проблемой. Несмотря на внедрение в практику современных методов лечения

–иммунотерапии и таргетных препаратов, сохраняются значительные ограничения, связанные с системной токсичностью и недостаточной избирательностью воздействия на опухолевые клетки.

В связи с этим особую важность приобретает поиск новых молекулярных мишеней, вовлеченных в ключевые механизмы выживания и прогрессии меланомы. Одной из таких перспективных мишеней выступает фермент глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа – центральный регулятор пентозофосфатного пути, обеспечивающий опухолевые клетки восстановительным потенциалом в виде NADPH, необходимым для поддержания редокс-гомеостаза и биосинтетических процессов.

Современным и высокоселективным подходом к подавлению активности подобных мишеней является использование антисмысловых олигонуклеотидов, позволяющих целенаправленно снижать экспрессию целевого гена на уровне трансляции. Таким образом, представленная работа направлена на решение актуальной задачи современной онкологии и патологической физиологии, а ее тематика соответствует передовым направлениям биомедицинских исследований.

Научная новизна исследования

В результате проведённых исследований диссертантом впервые показана, эффективность тиофосфатного антисмыслового олигонуклеотида Skeen-11, направленного на блокировку гена пентозофосфатного пути глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФД) меланомы мышей. Наблюдалось дозозависимое уменьшение экспрессии гена Г6ФД. В ходе исследования было показано, что данная олигонуклеотидная конструкция приводит к значительному снижению пролиферативной активности опухолевых клеток в культуре линии Clone M-3 меланомы мышей.

В работе впервые продемонстрировано влияние Skeen-11 на метаболическую активность клеток меланомы. Установлено, что обработка олигонуклеотидом в трех различных концентрациях вызывает выраженное

уменьшение метаболической активности: максимальный эффект характеризовался снижением почти на две трети, промежуточная концентрация обеспечивала уменьшение более чем на две пятых, а минимальная — примерно на одну шестую от исходного уровня.

Впервые показано, что под действием Skeen-11 в клетках меланомы запускаются интенсивные апоптотические процессы, достигающие подавляющего большинства клеточной популяции. Кроме того, установлена остановка клеточного цикла в S-фазе, что указывает на блокирование репликации ДНК. Также выявлено нарушение миграционной активности клеток меланомы после воздействия тиофосфатным антисмысловым олигонуклеотидом.

Впервые охарактеризована стабильность модифицированного соединения Skeen-11. Показано, что оно сохраняет свою структуру в гомогенате клеток на протяжении восемнадцати часов, однако подвергается деградации под действием сывороточных нуклеаз к 36 часу после инкубации.

Наконец, в экспериментах in vivo на мышах с привитой меланомой продемонстрировано, что перитуморальное введение Skeen-11 приводит к уменьшению размеров опухолевого узла более чем наполовину по сравнению с контрольными животными.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В ходе выполнения диссертационного исследования полученные материалы и результаты достаточно обоснованы, подтверждают участие автора диссертационной работы в подготовке к исследованию, постановке эксперимента, разностороннем анализе полученных экспериментальных данных, достаточное количество исследований и наблюдений с использованием современных экспериментальных и статистических способов оценки полученных данных.

В исследовании использовались методы клинической оценки состояния методы культивирования культуры клеток, иммунногистохимические,

гистохимические и биохимические методы, методы оценки пролиферации опухолевых клеток, а также дизайн и синтез тиофосфатных олигонуклеотидов.

Статистические методы включали параметрические и непараметрические методы анализа, нормальности распределения признака использовали метод Шапиро-Вилка. Отличия между группами определяли по методу Стьюдента. При распределении признака, отличного от нормального, вычисляли медиану, определяли верхний и нижний квартили. Отличия между группами выявляли по методу Манна-Уитни.

Исследования проводили на базе Института биохимических технологий, экологии и генетики КФУ им. В.И. Вернадского и Инжиниринговом центре «Генетические и клеточные биотехнологии» КФУ им. В.И. Вернадского, часть гистологических и иммуногистохимических исследований, на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Медицинского института им. С.И. Георгиевского, с использованием оборудования, прошедшего метрологическую поверку и экспертизу.

Полученные автором результаты свидетельствуют о решении поставленных задач и обоснованности положений, выносимых на защиту. Выводы являются логическим следствием результатов проведённого исследования и согласуются со сформулированными в начале диссертационной работы задачами.

Практические рекомендации представляют интерес и могут быть успешно внедрены в клиническую практику.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Диссертационная работа Юрченко К.А. имеет важное значение для фундаментальной медицины, поскольку расширяет представления о роли принципиальной возможности селективного подавления пролиферации клеток меланомы посредством ингибирования гена Г6ФД с использованием тиофосфатного антисмыслового олигонуклеотидоа. Это расширяет существующие представления о метаболической уязвимости опухолевых

клеток и подтверждает ключевую роль пентозофосфатного пути в поддержании их злокачественного фенотипа.

Полученные результаты служат основанием для будущих исследований и внедрения методов, использованных в работе, в дальнейшие экспериментальные исследования меланомы, в целом.

Оформление и содержание работы

Диссертационная работа Юрченко К.А. изложена в классическом стиле, на 127 страницах, написана в соответствии со всеми требованиями, предъявляемыми к кандидатским диссертациям, выполнена по общепринятому для научных работ плану.

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, раздела материал и методы исследования, раздела результатов собственных исследований, раздела обсуждения результатов и заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка использованной литературы. Текст диссертации иллюстрирован 30 рисунками и 10 таблицами. Список литературы состоит из 148 источников.

В главе «Введение» произведен мониторинг достаточного числа актуальной научной информации по тематике диссертационного исследования основании, сделано обоснование научной новизны выбранной тематики, её актуальности, адекватно сформулирована цель, задачи исследования, доказана теоретическая и практическая значимость исследования, также сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

В главе «Обзор литературы» проведен анализ имеющихся литературных источников по теме диссертационного исследования. Раскрыты вопросы о злокачественности меланомы и ее терапии. Также описана роль гена глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы при онкологических заболеваниях, а также роль тиофосфатных антисмысловых олигонуклеотидов в терапии, их доставка и фармакокинетика.

Глава "Материал и методы исследования" оформлена диссертантом грамотно, верно, описаны используемые материалы и методы исследования, даны исчерпывающие характеристики научного уровня, методического обеспечения изучаемой проблемы. Методы исследования в диссертационной работе, включая использованную модель классического патофизиологического эксперимента, правильны, информативны и в комплексе позволяют решить поставленные задачи.

В главе 3 автор приводит результаты собственных исследований на основании оценки морфологической, иммуногистохимической характеристик патологического процесса, анализа влияния антисмылового олигонуклеотида на апоптоз, клеточный цикл, метаболическую и миграционную активность клеток меланомы мышей и экспрессию гена Г6ФД.

В заключении, на основании адекватного обсуждения полученных данные, выдвинут ряд аргументированных положений, важных как в научном, так и в практическом значении для медицины. Сформулированные выводы и практические рекомендации полностью соответствуют целям и поставленным задачам диссертационного исследования, доказательны и обоснованы.

Существенных замечаний к работе нет. В тексте диссертации встречаются незначительные опечатки, однако это абсолютно не снижает ценность и значимость работы автора, которая оценивается на высоком уровне.

В рамках научной дискуссии хотелось бы узнать мнение диссертанта, почему именно ферменты пентозофосфатного пути так чувствительны в клетках меланомы к действию антисмысловых олигонуклеотидов? Пробовали ли вы заблокировать ферменты гликолиза?

Внедрение результатов исследования в практику

Следует отметить, что результаты диссертационного исследования внедрены и используются в учебной работе кафедры общей биологии и генетики Института биохимических технологий, экологии и фармации ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», в учебной работе кафедры общей

и клинической патофизиологии Медицинского института им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», в практической работе Центральной научно-исследовательской лаборатории Медицинского института им. С. И. Георгиевского.

Основные результаты проведенного исследования неоднократно представлялись и обсуждались на научных мероприятиях, форумах, Всероссийских и Международных конференциях.

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них, статьи, опубликованные в журналах, входящих в перечень ВАК – 2, 4 – тезисы в сборниках конференции, и 2 статьи входящие в международную базу данных Scopus, 1 патент РФ.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат оформлен в соответствии с основными требованиями ВАК Российской Федерации и отражает основные результаты, полученные в проведенном исследовании. Содержание автореферата полностью соответствует содержанию диссертации.

Заключение

Диссертация Юрченко Ксении Андреевны «Ингибиторный эффект тиофосфатного антисмыслового олигонуклеотида против матричной РНК гена глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы меланомы мышей», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология, является научно-квалификационной работой, в которой имеется решение важной научно-практической задачи – раскрытие механизмов действия и эффективности применения экспериментальной олигонуклеотидной терапевтической конструкции, направленного на блокировку экспрессии гена глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. По своей актуальности, научной новизне, практическому значению, глубине и объему проведённых исследований, а

также достоверности полученных результатов диссертация Юрченко К. А. соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (в последней редакции Постановления Правительства Российской Федерации №1382 от 16.10.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №1 от « 12 » мая 2026 г.).

Советник генерального директора по науке
ФГБУ «НМИЦ онкологии»
Минздрава России,
Заслуженный работник здравоохранения
Российской Федерации
д.б.н., профессор _____ Франциянц Елена Михайловна

Подпись д.б.н., проф. Франциянц Елены Михайловны «заверяю»

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ онкологии»
Минздрава России
д.б.н., профессор _____ Дженкова Елена Алексеевна

Контактная информация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России)
Адрес: 344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63
Тел. +7-863-200-10-00, +7-863-300-02-00, E-mail: onko-sekretar@mail.ru, сайт: www.rnioi.ru.