ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой общей патологии, декана медико-биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Бойчука Сергея Васильевича на диссертационную работу 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 имени В.И. Вернадского»

Актуальность темы исследования

Меланома кожи является одной из наиболее агрессивных форм злокачественных новообразований, что обусловлено ее высокой метастатической активностью, достаточно быстрым формирование лекарственной резистентности к таргетным препаратам и, как следствие, неблагоприятным прогнозом для пациентов. Несмотря на значительный прогресс в лечении данного заболевания, достигнутый благодаря внедрению иммунотерапии и таргетных препаратов, клиническая практика по-прежнему сталкивается с серьезными ограничениями. Ключевыми проблемами остаются высокая системная токсичность существующих схем лечения, а также недостаточная избирательность воздействия на опухолевые клетки, что нередко приводит к развитию резистентности и рецидивам.

В этой связи одной из приоритетных задач современной онкологии и патологической физиологии является поиск новых молекулярных мишеней, обеспечивающих жизнеспособность и агрессивный фенотип меланомных клеток, а также разработка селективных подходов к их подавлению.

В настоящей работе в качестве такой мишени рассматривается фермент глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (Г6ФД). Данный фермент является одни из основных в пентозофосфатном пути – ключевого метаболического шунта, обеспечивающего опухолевые клетки восстановительными эквивалентами в

форме NADPH. NADPH, в свою очередь, необходим для поддержания редокс-гомеостаза, защиты от оксидативного стресса, а также для обеспечения биосинтетических процессов, включая синтез нуклеотидов и липидов. Повышенная активность Г6ФД является характерной чертой многих злокачественных новообразований, включая меланому, и ассоциирована с усилением пролиферации, инвазивности и устойчивости к терапии.

В качестве инструмента таргетного подавления экспрессии гена Г6ФД в работе использованы анти-смысловые олигонуклеотиды. Данный подход, относящийся к методам молекулярной терапии, позволяет целенаправленно блокировать трансляцию целевой матричной РНК, что делает возможным высокоспецифичное воздействие на патогенетически значимые молекулярные мишени с минимальным влиянием на нормальные клетки.

Таким образом, выбранная тема исследования является несомненно актуальной, соответствует современному уровню развития биомедицинской науки и направлена на решение важной фундаментальной и прикладной задачи — создание экспериментальных оснований для разработки селективной антисмысловой терапии меланомы, нацеленной на метаболическую уязвимость опухолевых клеток.

Достоверность и новизна результатов исследований, изложенных в диссертации

Степень достоверности полученных результатов, обоснованность выводов и их соответствие заявленным задачам работы определяется достаточным объемом выборки пациенток при проведении исследования, количеством и качеством проведенных диагностических исследований, использованием метрологически поверенных средств измерений, адекватными методами статистической обработки данных. Высокотехнологичные исследования выполнялись в аттестованных научных лабораториях Медицинской академии имени С.И. Георгиевского и Институте биохимических технологий, экологии и фармации КФУ им. В.И. Вернадского. Представленные в работе результаты исследований грамотно документированы, материал сопровожден таблицами, рисунками, иллюстрациями. Объем и качество материала соответствует подходам и принципам доказательной медицины.

Материалы диссертационного исследования представлены и обсуждены на научно-практических конференциях, форумах различного уровня, включая конференции международного уровня. Апробация

диссертации проведена на совместном заседании сотрудников кафедр общей и клинической патофизиологии, базисной и клинической фармакологии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С. И. Георгиевского и кафедры общей биологии и генетики Института биохимических технологий, экологии и фармации ФГАОУ ВО «КФУ имени В. И. Вернадского» (протокол № 20 от 19.02.2026 года).

На основании диссертационной работы и предоставленных материалов можно сделать вывод, что научное исследование построено и выполнено в полном объеме с глубоким анализом достаточного количества актуального материала, положения диссертации не вызывают сомнений и возражений, что обусловило достоверность приводимых в диссертации научных положений, выводов и рекомендаций.

Научная новизна исследования

В ходе выполнения работы была изучена эффективность тиофосфатного анти-смыслового олигонуклеотида Skeen-11, направленного на подавление экспрессии гена, ассоциированного с метаболической адаптацией опухолевых клеток к неблагоприятным факторам микроокружения.

В экспериментах in vitro на культуре клеток меланомы мыши было показано, что их обработка олигонуклеотидом Skeen-11 приводила к существенному замедлению скорости роста культуры, что свидетельствовало о его выраженной анти-пролиферативной активности.

Помимо этого, в рамках данного исследования была впервые изучена способность Skeen-11 оказывать дозо-зависимое влияние на метаболическую активность клеток меланомы.

В ходе исследования также впервые была показана способность Skeen-11 оказывать выраженный про-апоптогенный эффект в отношении клеток меланомы, что свидетельствует о его критической роли как для поддержания его пролиферативной активности, так и жизнеспособности. Усиление процессов программированной клеточной гибели по механизму апоптоза могло явиться следствием репликативного стресса в опухолевых клетках, о чем свидетельствовали выраженные расстройства регуляции клеточного цикла, сопровождавшиеся накоплением клеток в S-фазе. Данный процесс также обуславливал нарушения пролиферативной активности опухолевых клеток как in vitro, так и in vivo.

В работе также впервые было показано влияние Skeen-11 оказывать влияние на миграционную активность клеток меланомы. Снижение этого

показателя под действием олигонуклеотида свидетельствует о том, что Skeen-11 не только подавляет пролиферацию и индуцирует гибель клеток, но и ограничивает их способность распространяться за пределы первичного очага, что является важным аспектом в понимании молекулярных аспектов патогенеза опухолевого роста и диссеминации опухолевого процесса.

Важным аспектом работы стала оценка стабильности модифицированного олигонуклеотида Skeen-11 в биологических средах. Впервые было выявлено, что соединение демонстрирует высокую устойчивость в гомогенате клеток, сохраняя свою структуру на протяжении восемнадцати часов. Это подтверждает эффективность примененной тиофосфатной модификации, которая защищает олигонуклеотид от преждевременной деградации внутриклеточными нуклеазами.

Финальным этапом исследования стала оценка эффективности Skeen-11 в экспериментах in vivo на мышах с привитой меланомой. Полученные результаты убедительно продемонстрировали высокий терапевтический потенциал соединения, о чем свидетельствовало значительное (более чем в 2 раза) уменьшение размеров опухолей в группе животных, получавших перитуморально введение данного соединения, по сравнению с контрольной группой.

Степень обоснованности 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. Работа осуществлялась с использованием метрологически обеспеченных средств измерения и необходимого оборудования, предназначенного для получения надёжной информации и достижения требуемой точности результатов. Результаты диссертационного исследования представлены на научно-практических конференциях Всероссийского и международного уровней.

Научная и практическая значимость результатов исследования

С точки зрения научной значимости, полученные результаты важны как для углубления фундаментальных знаний, так и для решения прикладных задач. В частности, они могут лечь в основу разработки новых препаратов, эффективных не только при меланоме, но и при других заболеваниях — например, при иных онкологических патологиях. В диссертационном исследовании, основную значимость имеет создание таргентных препаратов нового поколения, предназначенных для лечения меланомы и других злокачественных новообразований кожи, а также совершенствование подходов к терапии, основанных на использовании антисмысловых олигонуклеотидов, как перспективного направления молекулярной медицины.

Оценка содержания диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной описанию материалов и методов исследования и главы собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, перечня литературных источников. Текст диссертации изложен на 127 страницах, включает 10 таблиц и 30 рисунков. 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 злокачественности меланомы, описывается роль гена Г6ФД в патологии развития меланомы, а также описаны основные вопросы по роли антисмысловых олигонуклеотидов, их проникновению в клетки и фаркакокинетику.

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, соответствуют поставленным научным задачам и информативны.

В главе 3 автор приводит результаты собственных исследований на основании оценки морфологической и иммуногистохимической характеристик патологического процесса, анализа процессов программированной клеточной гибели (апоптоза) и клеточного цикла клеток меланомы, а также изменения уровня экспрессии *Г6ФД* под действием тиофосфатного анти-смыслового олигонуклеотида.

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.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

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.

Полнота опубликования основных результатов исследования и соответствие автореферата основным положениям диссертации

Количество и качество научных публикаций соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации. Материалы диссертационного исследования доложены и обсуждены на всероссийских и международных научных форумах. По материалам диссертационного исследования опубликовано 9 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.

Замечания

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. В тексте имеются отдельные стилистические неточности, опечатки, несогласованные и сложные по восприятию предложения. Указанные недочеты не носят принципиального характера, не отражаются на общей положительной оценке работы и никак не уменьшают научной и практической значимости проведенного исследования. Как любое интересное и оригинальное исследование, работа К.А. Юрченко вызвала ряд вопросов.

Вопросы к диссертанту.

1) Учитывая общепринятые методы лечения пациентов с меланомой, подразумевающие применение таргетных препаратов и ингибиторов иммунных чек-поинтов, насколько перспективным с практической точки зрения будет использование анти-смысловых олигонуклеотидов?

2) Какова селективность используемого Вами подхода “выключения” глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и будет ли он оказывать влияние на нетрансформированные клетки с высоким пролиферативным потенциалом?

Заключение

Диссертационная работа Юрченко Ксении Андреевны «Ингибиторный эффект тиофосфатного анти-смыслового олигонуклеотида против матричной РНК гена глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы меланомы мышей», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3 – патологическая физиология, является законченной научно-квалификационной работой, выполненной персонально диссертантом. Диссертационная работа содержит новое решение актуальной научной задачи, которой является увеличение апоптотических процессов в клетках меланомы посредством уменьшения экспрессии *Г6ФД*.

По актуальности изучаемой проблемы, научной новизне, практической значимости диссертация Юрченко К.А. полностью соответствует требованиям п.9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 20.03.2021 № 426), в части требований, предъявляемых к диссертациям на

соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Юрченко Ксения Андреевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3 – Патологическая физиология.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой общей патологии,
декан медико-биологического факультета
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ
Минздрава России,
доктор медицинских наук,
профессор Бойчук Сергей Васильевич

«28» мая 2026 г.

Подпись профессора Бойчука С.В. заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ
Минздрава России
доктор медицинских наук,
профессор Мустафин Ильшат Ганиевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 420012, Приволжский федеральный округ, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49. Телефон: 8 (843) 236-06-52
E-mail: rector@kazangmu.ru Адрес в сети Интернет: https://kazangmu.ru/