

ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО НАУЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ МОРФОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»
(ФГБНУ НИИМЧ)

117418, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3

Тел/факс 8 (499) 120-80-65 – директор; 8 (499) 120-43-03 – зам. директора по научной работе
8 (499) 120-95-86 – зам. директора по общим вопросам; 8 (499) 120-94-79 – зам. директора по
экономическим и правовым вопросам; 8 (499) 120-44-08 – бухгалтерия;

e-mail: morfolhum@mail.ru; www.morfolhum.ru

Р/сч. 40501810600002000079 БИК 044583001 в УФК по г. Москве; Отделение 1 Москва г. Москва 705 Л/сч. 20736Ц36910;
2136Ц36910 ИНН 7727038641/772701001

Исх. №

02/197

«24» марта 2016г.

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель директора по научной работе
ФГБНУ «Научно-исследовательский
институт морфологии человека»
доктор биологических наук, профессор

Болтовская М.Н.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕГО УЧРЕЖДЕНИЯ

о научно-практической ценности диссертации

Савицкой Маргариты Анатольевны «Селективное влияние сукцината
витамина Е на жизнедеятельность и клеточную подвижность культивируемых
нормальных и опухолевых клеток эпидермального происхождения»,
представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по
специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

Актуальность темы выполненной работы

Данные по точному механизму действия α -токоферилсукцината до
настоящего времени являются весьма противоречивыми и во многом зависят от
типа исследуемых клеток и степени их канцерогенности. В частности,

практически не исследован вопрос о его влиянии на метаболизм нормальных и опухолевых кератиноцитов, а также участия митохондрий и других клеточных органелл в этих процессах.

Известно, что α -токоферилсукцинат способен проявлять селективные противоопухолевые эффекты. Так, например, показано, что он обладает проапоптотическим действием на целый ряд опухолевых клеток, культивируемых *in vitro*. При этом было замечено, что линии нетрансформированных клеток, как правило, проявляют заметную устойчивость к этому воздействию при токсических для опухолевых клеток концентрациях.

Известно, что опухоли кожи проявляют высокую степень злокачественности и трудно поддаются лечению. При этом исследования в этой области недостаточны.

В связи с этим изучение реакции нормальных и опухолевых клеток эпидермального происхождения на действие сукцината витамина Е с комплексным использованием современных биохимических и морфологических методов является актуальным и открывает новые возможности для создания эффективного противоопухолевого препарата.

Связь темы диссертации с планами отраслей медицинской науки

Тема диссертации Савицкой М.А. выполнена в соответствии с планом НИР кафедры клеточной биологии и гистологии биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

**Новизна исследования и полученных результатов, выводов,
рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В работе исследовали две клеточные линии – нормальные иммортализованные кератиноциты и опухолевые клетки кожи человека. В результате работы впервые было показано, что α -токоферилсукцинат способен индуцировать программируемую клеточную смерть. Так, был продемонстрирован выход цитохрома С из митохондрий опухолевых клеток, что может служить убедительным доказательством митохондриального пути апоптоза. Этот процесс является дозозависимым и протекает при меньших, чем требуется для нетрансформированных кератиноцитов, концентрациях α -токоферилсукцината, что доказывает селективность действия этого агента на опухолевые клетки.

Впервые установлен факт изменения формы кератиноцитов под действием сукцината витамина Е, что, вероятно, связано с изменением актинового цитоскелета. При этом наблюдается сглаживание поверхности клеток. Впервые показаны изменения эндоплазматического ретикулума, комплекса Гольджи и лизосом, что в целом указывает на возможность наличия множественных мишеней в результате действия исследуемого агента на клетку.

Также впервые показано, что сукцинат витамина Е подавляет подвижность кератиноцитов. Этот факт может иметь прямую связь со способностью данных опухолевых клеток к метастазированию.

Таким образом, работа Савицкой М.А. характеризуется высокой степенью новизны результатов и выводов исследования, а рекомендации, представленные диссертантом, несомненно, найдут применение в разработке новых подходов в лечении опухолей кожи.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационное исследование основано на сравнении реакции культивируемых клеток эпидермоидной карциномы человека и нормальных кератиноцитов на действие сукцината витамина Е. Работа характеризуется детальным литературным обзором, где довольно полно раскрыты результаты исследований по изучению возможных путей воздействия сукцината витамина Е на клеточный метаболизм. Показаны различия в действии витамина Е и некоторых его производных на клетку. Тщательно проанализированы различные механизмы, участвующие в реализации митохондриального пути апоптоза.

Для решения поставленных задач автор использует адекватные методические подходы и подробный статистический анализ полученных данных.

В работе убедительно показано, что клетки эпидермоидной карциномы А431 являются более чувствительными к действию агента, чем нормальные кератиноциты HaCaT, а апоптоз этих клеток при воздействии сукцината витамина Е протекает по митохондриальному пути.

В целом можно заключить, что степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций данной работы не вызывает сомнений, так как в ней использован комплекс современных методов исследования: культивирование клеток, методы флуоресцентной, трансмиссионной и сканирующей микроскопии, цитохимии и иммуноцитохимии, а также адекватная поставленным задачам модель раны *in vitro*. Выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, достоверны, логически вытекают из результатов исследования и полностью отражают полученные

данные. В связи с вышеизложенным представленная к защите работа заслуживает высокой оценки.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные результаты имеют теоретическую и практическую значимость, которая заключается в лучшем понимании процессов программируемой клеточной гибели и создает реальную перспективу для применения эффективного противоопухолевого препарата с селективным механизмом действия на трансформированные клетки. Существенный теоретический результат исследования – доказательство того, что индукция апоптоза в опухолевой линии клеток, в отличие от нормальной, протекает по митохондриальному типу. Важно отметить обнаруженный при исследовании возможный побочный эффект сукцината витамина Е, который может проявиться в виде подавления процесса заживления ран у пациентов при химиотерапии.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов работы

В работе показано, что сукцинат витамина Е обладает цитотоксическим действием по отношению к опухолевым клеткам, что позволяет рассматривать его как потенциальное средство для терапии новообразований. Полученные результаты в дальнейшем могут быть использованы при разработке противоопухолевых препаратов с селективным механизмом действия – лекарственных средств для антиоксидантной защиты нормальных клеток. Работа написана хорошим литературным языком, иллюстрирована микрофотографиями отличного качества, а также таблицами и графиками. Материалы диссертации в полном объеме опубликованы в 6 статьях, входящих

в перечень рецензируемых научных журналов ВАК, и представлены на 5 всероссийских и 5 международных конференциях.

Выводы диссертации соответствуют полученным результатам и задачам исследования. Автореферат полностью отражает основные положения диссертации.

Принципиальных замечаний по представленной работе нет.

Заключение

Диссертационная работа Савицкой М.А. «Селективное влияние сукцината витамина Е на жизнедеятельность и клеточную подвижность культивируемых нормальных и опухолевых клеток эпидермального происхождения» является научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований решена актуальная научная задача – исследование реакции нормальных и опухолевых кератиноцитов на действие производного витамина Е - α -токоферилсукцината. Диссертация написана автором самостоятельно, содержит новые данные и положения, выдвигаемые для публичной защиты. Результаты диссертационного исследования имеют большое значение для цитологии, клеточной биологии, фармакологии и онкологии. Таким образом, по актуальности, новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов работа Савицкой М.А. полностью соответствует основным квалификационным критериям п.п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК Минобрнауки РФ (Постановление Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология, а ее автор, Савицкая Маргарита Анатольевна,

заслуживает присвоения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

Отзыв на диссертационную работу М.А. Савицкой заслушан и обсужден на заседании межлабораторной конференции лабораторий роста и развития, патологии клетки и иммуноморфологии воспаления ФГБНУ Научно-исследовательского института морфологии человека, протокол № 21 от 24.11.2016.

Заведующий лабораторией
патологии клетки
ФГБНУ НИИМЧ
кандидат медицинских наук
по специальности 03.03.04 –
клеточная биология, цитология, гистология



Валерий Петрович Черников

117418 г. Москва, ул. Цюрупы д.3
Тел. (499)120-80-65
e-mail: morfolhum@mail.ru

Подпись Черникова В.П. заверяю:

Ученый секретарь д.м.н.



Л.П. Михайлова