

## ОТЗЫВ

официального оппонента

на диссертационную работу Оганнисян Гаяне Андраниковны по теме «Активность кальцинейрина при патофизиологии рака женских репродуктивных органов», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.00.04 – «Биохимия»

Мировая статистика свидетельствует, что по уровню заболеваемости и смертности рак по-прежнему занимает лидирующие позиции среди самых распространенных заболеваний в мире. В свою очередь, отчеты МЗ РА последних лет свидетельствует о том, что злокачественные опухоли репродуктивной системы являются самыми частыми среди онкологических болезней женщин в Армении после рака молочной железы.

В этой связи, изучение молекулярно-биохимических механизмов патогенеза онкологических заболеваний продолжает оставаться одной из актуальных проблем современной медико-биологической науки. Особого интереса заслуживают особенности взаимозависимого функционирования в условиях этой патологии иммунной и антиоксидантной систем организма, а также особенности их взаимодействия с опухолью. Поиск новых подходов для лечения рака и разработки новых противораковых препаратов, не оказывающих неблагоприятного воздействия на организм, в отличие от лучевой и химиотерапии, обнаружение и изучение эндогенных молекул и сигнальных путей, которые могут служить мишенью для подобных препаратов на сегодняшний день находятся в центре внимания многочисленных исследователей.

К числу таких исследований относится и настоящая диссертационная работа, целью которой является изучение вовлеченности  $Ca^{2+}$ /кальмодулин (CaM)-зависимой протеинфосфатазы кальцинейрин (CN), ключевого фермента иммунной системы, в патофизиологию первичного рака женских репродуктивных органов, как потенциальной мишени для вышеупомянутых препаратов и изучение уровней/активностей взаимосвязанных с ним антиоксидантов и цитокинов на разных стадиях заболевания.

Во введении настоящей работы ее автор обосновывает чем обусловлен выбор данного фермента и круг задач, решение которых направлено на достижение отмеченной цели.

Глава первая диссертационной работы состоит из пяти подразделов. В них изложены современные представления о роли воспалительных процессов и окислительного стресса при патогенезе рака женских репродуктивных органов, о структурно-функциональных свойствах кальцинейрина, его роли в иммунной системе и взаимосвязи с воспалительными цитокинами и компонентами окислительной/антиоксидантной систем организма, вовлеченных в патогенез рака женских репродуктивных органов. Структура и содержание литературного обзора свидетельствует об умении автора работать с литературой и делать необходимые обобщения.

Во второй главе диссертационной работы автор подробно представляет методологический дизайн исследования, который находится в соответствии с поставленными задачами. Следует отметить, что экспериментальная часть работы Оганнисян Г. А. выполнена при использовании методов флуоресцентного анализа, иммуноферментного анализа, спектрофотометрии, а также ряда других препаративных и аналитических процедур.

В третьей главе работы подробно представлены и обсуждены полученные результаты – в рамках задач исследования. В плазме и в опухолевой ткани больных первичным раком яичников, тела матки и шейки матки автором изучены изменения активности кальцинейрина, взаимосвязанных с ним эндогенных антиоксидантов каталазы, глутатиона и уровни цитокинов IL-2, TNF- $\alpha$  на разных стадиях заболевания. Выявлены органоспецифичность и стадия-зависимый характер наблюдаемых изменений. Обнаружено, что изменения активности CN при патофизиологии рака женских репродуктивных органов также зависят от степени гистологической дифференцировки. С помощью многофакторного корреляционно-регрессионного анализа была оценена взаимосвязь изменений уровня/активности воспалительных, антиоксидантных факторов и кальцинейрина. Результаты полученных данных наглядно представлены на соответствующих рисунках и таблицах. Интерпретация результатов исследования проведена посредством тщательного анализа собственных данных и их сопоставления с литературными данными.

В работе показана одинаковая закономерность органоспецифичных изменений активности кальцинейрина при патофизиологии первичного рака женских репродуктивных органов как в плазме, так и в опухолевой ткани, что дает основание рассматривать кальцинейрин как потенциальный диагностический маркер. Учитывая комплексную и сложную природу изменений активностей/уровней изученных факторов, вовлеченных в патогенез рака женских репродуктивных органов, автор, воздерживаясь от поспешных заключений, предпринимает попытку интерпретировать полученные результаты с позиций комплексного

взаимодействия, включающего интеграцию  $Ca^{2+}$ /кальмодулин/кальцинейрин сигнального пути с функцией ряда цитокинов и антиоксидантов. Совокупность представленных диссертантом данных в значительной степени расширяет сведения о молекулярно-клеточных механизмах нарушений функционирования организма в процессе развития и прогрессирования опухолей женских репродуктивных органов, и могут быть учтены в используемых в настоящее время схемах противоопухолевых терапевтических подходов с позиций учета особенностей иммунного и антиоксидантного статуса организма и их сложных взаимосвязей с опухолю.

В заключении дана результирующая оценка полученных данных, на основании которых автором сформулировано 6 основных выводов, адекватных полученным результатам.

В целом содержание и структура работы оставляют хорошее впечатление. Работа оформлена грамотно, текст структурирован, примененные методы адекватны, выводы логичны. Материалы диссертационной работы нашли отражение в достаточном количестве публикаций, доложены на престижных конференциях.

Поставленной целью работы явилось изучение некоторых аспектов вовлеченности CN в патофизиологию первичного рака женских репродуктивных органов, следовательно автор, помимо определения активности фермента, должен был детектировать сам фермент, изменения его количества (например, с помощью иммуоблота). Так как фермент кальций/кальмодулин-зависимый, важно было определить уровень цитоплазматического кальция и изменения активности и количества кальмодулина. Трансдукция CN приводит к активации транскрипционного фактора Nf-kB в цитозоле клетки, поэтому для целостности картины участия CN, стоило просмотреть конкретный каскад: кальций/кальмодулин – CN – Nf-kB – IkB. Однако, отмеченные замечания ни умаляют значимость работы и заслуг автора.

Таким образом, основываясь на вышеотмеченном, считаю, что диссертационная работа Оганнисян Г. А. соответствует требованиям ВАК РА, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ей искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.00.04 – «Биохимия».

Проректор по науке ЕрГМУ, д.б.н., проф.



Енкоян К. Б.

Подпись специалиста (Енкоян Константина Борисовича) заверяю:

Ученый секретарь ЕрГМУ, д.м.н., проф.



Авагян Т. Г.