

ОТЗЫВ

официального оппонента

**доктора медицинских наук, профессора кафедры онкологии и паллиативной
медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России Орел Надежды
Федоровны на диссертационную работу Пономарева Александра
Васильевича «Влияние двух лекарственных форм аранозы на защитные
системы опухолевых клеток», представленную на соискание ученой степени
кандидата биологических наук по специальности 14.01.12 –Онкология**

Диссертация А.В. Пономарева посвящена исследованию влияния двух лекарственных форм отечественного препарата аранозы на защитные системы опухолевых клеток.

Актуальность темы исследования

Актуальность диссертации А.В. Пономарева обусловлена изучением новой лекарственной формы отечественного препарата аранозы – липосомальной с целью преодоления лекарственной устойчивости.

Для лечения меланомы зарегистрирована лекарственная форма аранозы «лиофилизат для приготовления раствора для инъекций». Араноза является одним из немногих химиопрепаратов, показавших эффект у больных меланомой кожи. Также была показана эффективность аранозы при нейроэндокринных опухолях в клиническом исследовании Полозковой С.А., выполненном под руководством проф. В.А. Горбуновой в 2017 году в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Ожидается регистрация новых показаний для препарата.

Известно, что липосомальные формы препаратов способны преодолевать лекарственную устойчивость, однако механизм этого не до конца ясен. В проведенных ранее исследованиях *in vitro* на клеточных линиях, устойчивых к аранозе (лиофилизату), была показана эффективность липосомальной аранозы.

Автор предположил, что химиотерапия разными лекарственными формами аранозы может оказывать воздействие на иммунную противоопухолевую защиту.

Возможно, липосомы вызывают гибель опухолевых клеток за счет воздействия на сигнальные пути, обеспечивающие защиту опухолевых клеток, в частности сигнальные белки p53 и NFκB.

В последнее время при лечении меланомы широко используется иммунотерапия, показывающая хорошие результаты по сравнению с традиционной химиотерапией. Разрешены к применению блокаторы взаимодействия молекул PD-1, PD-L1/PD-L2. Предполагается, что возможно иммунологические механизмы, индуцирующие экспрессию PD-L1, могут также быть связаны с лекарственной устойчивостью к химиотерапии.

Исходя из вышеперечисленного, автор обозначил целью исследования изучение воздействия на защитные системы опухолевых клеток разных лекарственных форм отечественного препарата из класса нитрозомочевины аранозы («липосомальной» и «лиофилизата»).

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Для достижения поставленной цели автором сформулированы 4 задачи, которые он успешно решает в своем исследовании. Эти задачи включали изучение мутационного статуса p53 в клеточных линиях метастатической меланомы, а также изучение экспрессии мРНК p53 и MDM2, мРНК NFκB1, MyD88 и PD-L1 PD-L2 в клеточных линиях метастатической меланомы человека при воздействии различных лекарственных форм аранозы (лиофилизат и липосомальная). Методологическую основу исследования составили труды российских ученых в области исследования сигнальных путей клеточной гибели и механизмов развития лекарственной устойчивости. При проведении исследований использованы методы: работа с клеточными культурами, FISH диагностика, секвенирование по Сенгеру, количественная ПЦР, проточная цитофлуориметрия. Диссертационная работа изложена на 109 страницах, содержит 19 рисунков и 12 таблиц. Список литературы содержит 236 источников, в том числе 213 на иностранном языке.

В проведенном исследовании автор показал, что мутации и делеции гена TP53 не являются фактором чувствительности к аранозе для клеточных линий меланомы. Экспрессия мРНК MDM2 выше после воздействия аранозы лиофилизата по сравнению с липосомальной, что может указывать на резистентность опухолевых клеток к химиотерапии. В то же время, экспрессия мРНК NFkB1 выше после воздействия на клетки меланомы липосомальной аранозы, что может указывать на большую гибель клеток в ответ на повреждение ДНК метилированием по сравнению с лиофилизированной аранозой. Экспрессия мРНК PD-L2, отвечающего за уклонение от иммунного надзора, выше после воздействия на клетки меланомы лиофилизата по сравнению с липосомальной формой. В обзоре литературы представлен высокоинформативный материал по изучаемому вопросу, обосновывающий данную работу.

В данной работе впервые показано, что разные лекарственные формы отечественного препарата араноза (лиофилизат и липосомальная) при одинаковом действующем веществе по-разному влияют на MDM2 и NFkB1 в клетках метастатической меланомы. Впервые показано, что араноза лиофилизат повышает экспрессию мРНК PD-L2 в клеточных линиях метастатической меланомы по сравнению с липосомальной. В исследовании получены новые данные о механизме действия отечественного препарата из группы производных нитрозомочевины – аранозы. Араноза лиофилизат запускает механизмы устойчивости к химиотерапии через повышение экспрессии мРНК MDM2 и к цитотоксическим лимфоцитам, через повышение экспрессии мРНК PD-L2. А при липосомальной форме запускаются механизмы, способствующие чувствительности клеток к терапии, через повышение экспрессии мРНК NFkB1, фактора гибели клеток в ответ на повреждение ДНК и снижение экспрессии мРНК PD-L2, что может повысить чувствительность опухоли к лечению.

Материалы работы могут быть использованы для обоснования дальнейшего изучения возможностей применения липосомальной аранозы для лечения метастатической меланомы. Выводы и рекомендации вытекают из результатов, соответствуют целям и задачам, научно обоснованы и практически значимы.

Автор самостоятельно провел анализ научной литературы, на основании чего были сформулированы цели и задачи исследования. Автор самостоятельно выполнил запланированные эксперименты, осуществлял анализ полученных результатов. Все научные результаты получены автором лично и представляют законченное научное исследование.

Достоверность и новизна научных положений , выводов и рекомендаций

Диссертация А.В. Пономарева содержит большой экспериментальный материал, глубокий анализ имеющихся в литературе и полученных в исследовании данных. Работа выполнена на современном методическом уровне. Результаты работы А.В. Пономарева обладают несомненной достоверностью и новизной.

Таким образом, диссертация А.В. Пономарева представляет собой самостоятельное научное исследование с очевидной научной и практической ценностью и заслуживает достойной оценки.

Заключение

Таким образом, диссертация Александра Васильевича Пономарева «Влияние двух лекарственных форм аранозы на защитные системы опухолевых клеток», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием, выполненным под руководством доктора биологических наук А.В. Мисюрина и кандидата фармацевтических наук М.А. Барышниковой, которое содержит решение актуальной задачи в области онкологии – изучение воздействия на защитные системы опухолевых клеток разных лекарственных форм отечественного препарата из класса нитрозомочевин – аранозы («липосомальной» и «лиофилизата для приготовления раствора для инъекций»).

По материалам диссертации опубликовано 5 научных работ, в том числе 3 статьи в изданиях, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

