

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Набережного Дениса Сергеевича на тему: «Молекулярные механизмы влияния бластомогенных узкобороздочных лигандов на функционирование систем репарации ДНК», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Одним из наиболее важных современных направлений исследований в области экспериментальной онкологии является изучение эффектов низкомолекулярных соединений, способных участвовать в регуляции функционирования генома опухолевой клетки. К таким соединениям относятся узкобороздочные лиганды – соединения, взаимодействующие с малой бороздкой ДНК без образования ковалентных связей. Данные соединения обладают разным биологическим действием, включающим в себя как бластомогенные свойства, так и потенциальные противоопухолевые свойства. Для флуоресцентных красителей Hoechst, представителей соединений этого класса, в тесте на соматические мутагенез и рекомбинацию (SMART) была выявлена бластомогенная активность. Для других узкобороздочных лигандов показано цитотоксическое действие на ряд опухолевых клеточных линий. Соединения смешенного типа взаимодействия с ДНК – кураксин и трабектедин известны своей противоопухолевой активностью в отношении опухолей, относящихся к разным нозологическим формам злокачественных новообразований. Механизм такой разнонаправленной биологической активности узкобороздочных лигандов до конца не понятен, вследствие чего изучение этого вопроса является актуальным для онкологии, как с точки зрения поиска новых противоопухолевых препаратов, так и с точки зрения выявления потенциальных канцерогенных веществ. Так как предположительно механизм действия узкобороздочных лигандов заключается в их действии на ДНК-связывающие ферменты, представляется актуальным изучение их взаимодействия с белками систем репарации ДНК – важными для онкологии ДНК-связывающими

белками. Диссертационная работа посвящена изучению влияния узкобороздочных лигандов на белки репарации.

В диссертационном исследовании Набережнова Д.С. с помощью теста SMART показано, что бластомогенный эффект узкобороздочных лигандов обусловлен их активацией гомологической рекомбинации ДНК. Оптимизирован метод изучения сиквенс-специфичности ДНК-связывающих соединений – футпринтинг. С использованием оптимизированного метода показано, что узкобороздочные лиганды по-разному влияют на активность фермента ДНКазы I, при общей их специфичности к АТ-богатым последовательностям ДНК. Высказано предположение, что особенности связывания узкобороздочных лигандов с ДНК определяют их биологическую активность. Далее, при помощи другого метода – двойной репортерной системы, показано влияние узкобороздочных лигандов на экспрессию генов в зависимости от последовательности промотора. В диссертации также изучена способность узкобороздочных лигандов ингибировать белок PARP1, показано что константа полумаксимального ингибирования реакции поли-АДФ-рибозилирования узкобороздочным лигандом диминазеном достаточна для рекомендации данного соединения к доклиническим исследованиям по возможности использования данного препарата в терапии опухолей, имеющих нарушение системы гомологической рекомбинации.

Таким образом, на основании анализа автореферата можно заключит, что в диссертации Набережнова Дениса Сергеевича с применением разных подходов и современных высокотехнологичных методов изучены биологические свойства узкобороздочных лигандов. Тема исследования актуальна для экспериментальной молекулярной онкологии, а полученные результаты обладают новизной и научно-практической значимостью. Достоверность полученных данных не вызывает сомнений, так как все используемые в работе методы были использованы адекватно поставленным задачам. Результаты исследования хорошо согласуются с отдельными опубликованными данными других исследователей. Полученные

результаты полностью опубликованы и представлены на международных и всероссийских научных конференциях.

В связи с вышеизложенным, диссертационная работа Набережного Д.С. соответствует п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 335 и от 02 августа 2016 года №748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.12 - онкология.

Декан медико-биологического факультета,  
Заведующий кафедрой общей патологии  
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России,  
Доктор медицинских наук, профессор  
(14.03.03. – патологическая физиология)

 Бойчук С.В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Казанский государственный медицинский университет"  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России

420012, Приволжский федеральный округ, РТ, Казань, ул. Бутлерова, д.49,  
Тел. (843)-236-72-63 E-mail:



Подпись <i>проф. С.В. Бойчук</i>	заверяю.
Ученый секретарь Ученого Совета ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, д.м.н., доцент <i>О.Р. Радченко</i> О.Р. Радченко	
« 25 января 20 19 г.	