

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Осиповой Алены Валерьевны на тему «Ингибирование REDD1 как новый подход к повышению эффективности и безопасности глюкокортикоидной терапии злокачественных новообразований кроветворной системы», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Диссертационная работа Осиповой Алены Валерьевны посвящена актуальной проблеме современной онкологии – разработке нового способа подавления побочного действия глюкокортикоидов, развивающегося после их длительного применения в терапии лейкозов и лимфом. Предложенный в работе подход основан на идее подавления экспрессии глюкокортикоид-зависимого гена *REDD1*, опосредующего развитие атрофии кожи, мышечной и костной ткани. На основе данных биоинформатического скрининга автором были отобраны 3 соединения, ранее используемых в клинической практике и потенциально способных ингибировать экспрессию *REDD1*, поскольку фармакологических ингибиторов этого гена в мировой литературе не описано. Полученные в ходе работы результаты *in vitro* и *in vivo* позволили сделать выводы о перспективности дальнейшего использования наиболее эффективного ингибитора LY294002 в качестве средства для снижения степени развития побочного действия глюкокортикоидов, что может послужить основанием для совершенствования протоколов лечения онкогематологических заболеваний.

Автореферат диссертации изложен на 24 страницах, структурирован, включает в себя все необходимые разделы, содержит последовательно изложенные основные результаты представленной диссертационной работы и дает полное представление о проделанной работе.

Основные положения работы отражены в выводах, которые соответствуют поставленным целям и задачам исследования.

Материалы диссертационных исследований изложены в полном объеме в 5 научных статьях в журналах, внесенных в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России.

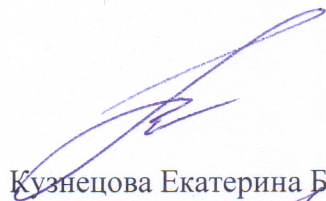
Принципиальных замечаний по автореферату нет.

В целом, оценивая диссертационную работу Осиповой Алены Валерьевны «Ингибирование REDD1 как новый подход к повышению эффективности и безопасности глюкокортикоидной терапии злокачественных новообразований кроветворной системы», следует заключить, что она является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой осуществлено решение актуальной научной

проблемы – продемонстрирован новый способ для снижения побочного действия глюкокортикоида дексаметазона при терапии лейкозов и лимфом, имеющий важное значение для фундаментальной онкологии. Диссертация полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 г. №1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Согласен на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных в диссертационный совет 21.1.032.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Старший научный сотрудник лаборатории эпигенетики
ФГБНУ «Медико-генетический
научный центр имени академика Н.П. Бочкова»
кандидат биологических наук


Кузнецова Екатерина Борисовна
«20» сентября 2023 г.

Подпись кандидата биологических наук Кузнецовой Е.Б. «заверяю»

Ученый секретарь ФГБНУ «Медико-генетический
научный центр имени академика Н.П. Бочкова»
кандидат медицинских наук


Воронина Екатерина Сергеевна

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» (ФГБНУ «МГНЦ»)
Адрес: 115522, г. Москва, ул. Москворечье, дом 1. Телефон: +74996128607, mgnc@med-gen.ru



ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ

Осиповой А.В. «Ингибирование REDD1 как новый подход к повышению эффективности и безопасности глюкокортикоидной терапии злокачественных новообразований кроветворной системы», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

На сегодняшний день первая линия терапии онкогематологических заболеваний осуществляется за счет высокодозной химиотерапии цитостатическими препаратами. Применение такой стратегии лечения осложнено возникновением различных токсических осложнений, обусловленных невозможностью таргетного подавления малигнизированных клеток крови и воздействием на все активно пролиферирующие клетки организма. Комбинированная химиотерапия гемобластозов включает в себя глюкокортикоиды, которые приводят к токсическим эффектам, среди которых важно отметить асептический некроз и остеопороз, диабет, различные атрофические явления. Поиск новых подходов в лечении опухолей кроветворной и лимфатической систем, позволяющих снизить побочные эффекты терапии, остается одной из актуальных задач в онкогематологии.

Диссертационная работа Осиповой А.В. «Ингибирование REDD1 как новый подход к повышению эффективности и безопасности глюкокортикоидной терапии злокачественных новообразований кроветворной системы» направлена на исследование ингибиторов экспрессии стресс-активируемого гена *REDD1* с целью купирования осложнений, развивающихся при длительном применении глюкокортикоидов.

В представленной работе автором был использован популярный в онкологии подход репрофилирования уже известных лекарственных препаратов, и с помощью современного биоинформатического поиска в базах данных были выбраны наиболее перспективные соединения – вортманнин,

AZD8055 и LY294002, относящиеся к классу ингибиторов PI3K. На клеточных моделях лейкоза и лимфомы для отобранных соединений была продемонстрирована способность подавлять активированный дексаметазоном уровень экспрессии REDD1 на генном и белковом уровнях, а также показано их цитотоксическое действие и способность снижать активированное дексаметазоном фосфорилирование и перемещение в ядро глюкокортикоидного рецептора. При моделировании опухолевого процесса, остеопороза и кожной атрофии *in vivo* для наиболее активного препарата LY294002 при совместном применении с дексаметазоном автором впервые показано увеличение терапевтического эффекта при подавлении атрофических явлений.

Автореферат написан хорошим литературным языком, структурирован, хорошо оформлен и иллюстрирован в виде таблиц и рисунков, и дает адекватное представление о проделанной работе.

По теме диссертации опубликовано 5 печатных научных работ, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Выводы соответствуют поставленным целям и задачам.

Замечаний по оформлению автореферата нет.

Таким образом, теоретическое и практическое значение диссертационной работы Осиповой Алены Валерьевны «Ингибирование REDD1 как новый подход к повышению эффективности и безопасности глюкокортикоидной терапии злокачественных новообразований кроветворной системы» не вызывает сомнений, и она является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача современной онкологии: предложен новый метод совершенствования глюкокортикоидной терапии онкогематологических заболеваний путем применения ингибиторов *REDD1* с целью предотвращения осложнений, развивающихся при длительном применении глюкокортикоидов. По актуальности, научной новизне, методическому уровню, глубине проведенного анализа и корректности выводов работа полностью

соответствуют требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 г. №1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Даю свое согласие на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных в диссертационный совет 21.1.032.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Ведущий научный сотрудник лаборатории биологических микрочипов ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, доктор биологических наук, профессор

Наседкина Татьяна Васильевна
«27» сентября 2023 г.

Подпись д.б.н., профессора Наседкиной Т.В. заверяю:

Ученый секретарь ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, кандидат ветеринарных наук



Бочаров Александр Анатольевич

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» Российской академии наук

Адрес: 119991, г. Москва, ул. Вавилова, дом 32.

e-mail: isinfo@eimb.ru

телефон: 8(499)135-23-11