

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель генерального директора по науке

ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Минздрава России

Профессор, д.м.н. **Б.Я. Алексеев**

« 26 »

2023г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу 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

Актуальность темы исследования

Злокачественные новообразования системы крови являются одними из самых распространенных онкологических заболеваний у лиц детского и юношеского возрастов, а также входят в десятку наиболее распространенных локализаций в общей структуре онкологической заболеваемости у взрослого населения Российской Федерации. Классическая терапия данной группы заболеваний представляет собой многокомпонентную стратегию лекарственного лечения, включающего в себя одним из обязательных элементов глюкокортикостероидные препараты. К сожалению, активное применение в противоопухолевой терапии этой группы гормональных препаратов приводит к выраженным побочным действиям – разрушению костной ткани, нарушению углеводного обмена, подавлению факторов роста, катаболическому воздействию

на мышечную ткань и к некоторым другим типам нарушений метаболизма. С этих позиций разработка новых средств для подавления побочного действия глюкокортикоидов является **актуальной задачей**. Актуальность темы исследования также поддерживается и тем аспектом, что применение глюкокортикоидных препаратов в течение длительного времени не ограничено только лишь терапией онкологических заболеваний – область их использования в других разделах медицины крайне обширна.

Связь с планом соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа Осиповой Алены Валерьевны входит в план научно-исследовательских работ Научно-исследовательского института канцерогенеза федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации

В диссертационной работе впервые предложен и изучен способ предотвращения глюкокортикоид-ассоциированного побочного действия путем применения ингибиторов фармакологического класса PI3K/Akt/mTOR, отобранных с помощью биоинформатического поиска (LY294002, вортманнина и AZD8055). Для всех исследуемых соединений впервые изучены и продемонстрированы биологические эффекты, заключающиеся в способности снижать экспрессионный профиль REDD1 на ДНК и белковом уровнях, а также подавлять перемещение глюкокортикоидного рецептора в ядро, что препятствует иницированию механизма, ответственного за развитие побочного действия глюкокортикоидных препаратов. Для наиболее активного препарата LY294002 и дексаметазона впервые показана синергическая противоопухолевая активность на моделях *in vitro* и *in vivo*, и продемонстрирована эффективность вышеуказанной комбинации в отношении подавления атрофических эффектов глюкокортикоидов на моделях *in vivo*.

Достоверность выводов и результатов исследования

Представленное на защиту исследование является законченным научным трудом. Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне с использованием большого количества современных экспериментальных методов и алгоритмов для статистической обработки результатов. Все научные положения и выводы аргументированы и их достоверность обоснована итогами статистического анализа.

Материалы диссертационной работы были представлены и обсуждены на 12 отечественных и зарубежных научных конференциях. По теме диссертации опубликовано 9 научных статей, из них 5 статей в изданиях, которые внесены в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа Осиповой А.В. изложена на 129 страницах машинописного текста и содержит введение, 4 главы («Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты исследования» и «Обсуждение результатов»), а также заключение и выводы. Работа иллюстрирована 33 рисунками и 4 таблицами. Список литературы включает 235 источников, из них 24 отечественных и 211 иностранных публикаций.

Введение. Во введении автор обосновывает актуальность проблемы, формулирует цель и задачи исследования, описывает научный новизну, теоретическую и практическую значимость, методы и методологию исследования. Поставленные задачи полностью соответствуют цели исследования. Подраздел «положения, выносимые на защиту» отражает новые результаты и заключения проведенного исследования.

Глава 1 (Обзор литературы) состоит из 3 основных разделов и содержит актуальные сведения об этиологии онкогематологических новообразований. Отдельная глава посвящена рассмотрению использования глюкокортикоидов в медицинской практике и развитию на их фоне нежелательных побочных эффектов. Также автор особое внимание уделяет описанию роли гена *REDD1* при

различных заболеваниях и, в частности, при злокачественных новообразованиях. И делает вывод о возможности применения комбинации глюкокортикоидов и ингибиторов экспрессии *REDD1* для снижения вероятности развития нежелательных реакций на стероиды.

Глава 2 (Материалы и методы) содержит перечень и подробное описание всех используемых в работе клеточных и животных моделей, а также всех методик. Выбранные методы адекватны цели и задачам исследования.

В главе 3 (Результаты исследования) автор последовательно представляет результаты оценки эффектов потенциальных ингибиторов экспрессии *REDD1*, отобранных на основе биоинформатического анализа, на молекулярные механизмы действия дексаметазона на клеточных моделях лейкозов и лимфом: исследует влияние ингибиторов на экспрессию *REDD1*, на сигнальный путь mTOR, на механизмы транс-репрессии и транс-активации, на степень ядерной транслокации рецептора и определяет совместное антипролиферативное и проапоптотическое действие. Далее автор оценивает противоопухолевый эффект комбинации наиболее активного ингибитора LY294002 и дексаметазона, а также исследует влияние ингибитора на системное действие дексаметазона.

Все данные систематизированы и проиллюстрированы в графиках и таблицах, что позволяет оценить достоверность результатов работы.

В разделе «Обсуждение результатов» автор привлекает много данных мировой литературы к обоснованию актуальности исследования и обсуждению собственных результатов. В этот раздел внесены все основные результаты, что позволяет проследить логику исследования автора.

Все полученные данные грамотно статистически обработаны, что подтверждает достоверность и адекватность выводов. **Выводы** диссертационной работы логично вытекают из результатов исследования, подтверждены фактическим материалом и аргументированы. **Автореферат** по содержанию полностью соответствует диссертации.

Замечаний принципиального характера к диссертации нет.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Полученные в исследовании результаты имеют большое научно-практическое значение для современной онкологии. Представленные данные обосновывают возможность оптимизации схем лечения с применением комбинированной химиотерапии злокачественных новообразований системы крови путем добавления в протокол ингибиторов экспрессии гена *REDD1*.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

диссертационной работы

Разработанный в данной диссертационной работе подход совместного применения глюкокортикоидов и ингибиторов *REDD1* в дальнейшем может быть использован в качестве основы для подавления развития побочных эффектов системного действия стероидов при различных заболеваниях. Результаты работы могут быть использованы на практике для исследования новых лекарственных средств или при перепрофилировании ранее зарегистрированных препаратов. Полученные в ходе исследования результаты и разработанный методический подход могут быть использованы в деятельности других научных коллективов, в частности, в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, НИИ онкологии Томского НИМЦ и ряда других институтов.

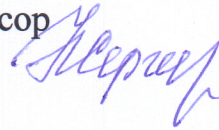
Заключение

Диссертационная работа Осиповой Алены Валерьевны «Ингибирование *REDD1* как новый подход к повышению эффективности и безопасности глюкокортикоидной терапии злокачественных новообразований кроветворной системы» является завершенной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной проблемы в онкологии – снижения степени развития побочных эффектов глюкокортикоидов. Диссертационная работа Осиповой А.В. посвящена теме, имеющей значимость не только для науки, но и для клинической практики, и полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного

Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. №650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 11.09.2021 г. №1539, от 18.03.2023 г. №415), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании отделения прогноза эффективности консервативного лечения МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, протокол № 13 от «20» сентября 2023 г.

Заведующая отделением прогноза
эффективности консервативного лечения
МНИОИ им. П.А. Герцена –
филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России,
доктор биологических наук, профессор



Сергеева Наталья Сергеевна

Подпись д.б.н., профессора Сергеевой Н.С. «заверяю»

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России



Жарова Елена Петровна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес организации: 249031, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д.4.

Телефон организации: +7(484)399-31-30; E-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru