

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Пономарева Александра Васильевича «Влияние двух лекарственных форм аранозы на защитные системы опухолевых клеток», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.12 «Онкология»

С целью повышения эффективности и снижения профиля токсичности противомеланомного препарата из класса нитрозомочевин аранозы в НИИ ЭДиТО НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина была получена липосомальная форма этого вещества. Ранее на моделях было показано, что липосомальная форма аранозы более активно сдерживает рост культур клеток меланомы по сравнению с лиофилизированной формой этого вещества. Молекулярные механизмы, лежащие в основе такого эффекта, были неизвестны, расшифровка этих механизмов явилась предметом диссертационного исследования А.В. Пономарева.

Для достижения цели настоящего исследования соискатель сформулировал хорошо продуманные и обоснованные задачи, которые фактически явились планом экспериментальной работы, которая позволила в итоге получить важные и по-настоящему новые данные, проливающие свет на механизмы химиорезистентности метастатической меланомы и пути, благодаря которым липосомальная форма аранозы способна преодолевать эту резистентность. Автор показал, что лиофилизированная араноза запускает механизмы устойчивости к химиотерапии посредством повышения экспрессии мРНК гена *MDM2*, а также способствует избеганию опухолевыми клетками действия цитотоксических лимфоцитов, так как приводит к повышению экспрессии мРНК *PD-L2*. В то же время араноза в составе липосом, наоборот, запускает механизмы, способствующие чувствительности клеток к терапии путем активации экспрессии мРНК *NFkB1* – фактора гибели клеток в ответ на повреждение ДНК, а также снижает экспрессию мРНК *PD-L2*, что может повысить чувствительность опухоли к цитотоксическим лимфоцитам. Полученные результаты могут быть использованы для обоснования применения липосомальной формы аранозы для лечения метастатической меланомы.

Таким образом, диссертационная работа Пономарева Александра Васильевича «Влияние двух лекарственных форм аранозы на защитные системы опухолевых клеток» является завершённым научно-квалификационным трудом, который по содержанию, актуальности, научной новизне, методическому уровню, глубине анализа и корректности выводов полностью соответствует всем требованиям «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 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а её автор Пономарев Александр Васильевич заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Научный сотрудник
кафедры химической энзимологии
химического факультета
Московского государственного университета
имени М.В.Ломоносова,
кандидат химических наук

Теймур Кантамирович Алиев

Подпись Т.К. Алиева заверяю



26/02/2020

Адрес: Кафедра Химической Энзимологии, Химический факультет
Московский Государственный Университет им. М.В. Ломоносова, 119991, Москва,
Ленинские горы, 1/11
Тел.: (495) 939-31-70
E-mail: ta12345@list.ru

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Пономарева Александра Васильевича «Влияние двух лекарственных форм аранозы на защитные системы опухолевых клеток», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.12 «Онкология»

Известно, что вещества в составе липосом успешнее проникают внутрь клеток в сравнении с тем, как те же вещества проникают в клетку извне в виде свободных растворов. Это свойство липосом используют для повышения эффективности действия химиопрепаратов. Однако различия в противоопухолевых ответах при разных способах введения одного и того же химиопрепарата внутрь клетки могут определяться не только тем, какой из путей введения позволяет достичь большей внутриклеточной концентрации препарата, но и тем, как эти способы введения влияют на защитные клеточные механизмы. Опухолевая клетка является сложной саморегулируемой системой, которая способна перенастраивать работу своего генетического аппарата таким образом, чтобы в ответ на угрожающее её жизни воздействие активировать экспрессию тех генов, которые могут нейтрализовать токсический эффект. Поводом для данного диссертационного исследования послужила гипотеза о том, что свободная и липосомальная формы одного и того же химиопрепарата – аранозы - могут по-разному активировать или ингибировать генетические защитные механизмы клеток меланомы, и эти различия могут иметь значение для проявления противоопухолевого эффекта, проявляемого каждой из этих двух разных форм лекарственного средства. В ходе работы было установлено, что две лекарственные формы аранозы – липосомальная и араноза-лио – оказывают различное воздействие на внутриклеточные сигнальные пути в клетках метастатической меланомы. Араноза-лио запускает механизмы устойчивости к химиотерапии (повышение экспрессии *MDM2*) и к цитотоксическим лимфоцитам (повышение экспрессии *PD-L2*). Липосомальная араноза, напротив, запускает механизмы, способствующие чувствительности клеток к терапии (повышение экспрессии *NFκB*), и повышает чувствительность (снижает экспрессию *PD-L2*).

Результаты диссертационного исследования в полной мере отражены в автореферате. Представленные автором рисунки и таблицы хорошо иллюстрируют излагаемый материал. Выводы соответствуют поставленным задачам, объем исследованного материала и методический уровень работы не оставляют сомнений в достоверности полученных автором выводов.

Таким образом, диссертационная работа Пономарева Александра Васильевича «Влияние двух лекарственных форм аранозы на защитные системы опухолевых клеток», является завершенным научно-квалификационным трудом, который по содержанию, актуальности, научной новизне, методическому уровню, глубине анализа и корректности выводов полностью соответствует всем требованиям «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 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а её автор Пономарев Александр Васильевич заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.12– «Онкология».

Научный сотрудник лаборатории

химической физики биоаналитических процессов

ФГБУН "Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля» РАН

кандидат биологический наук

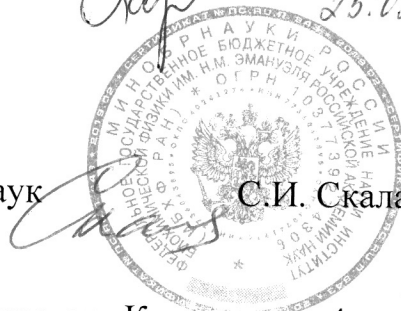
Т.М. Заварыкина

25.02.2020

Подпись Т.М. Заварыкиной заверяю

Учёный секретарь, кандидат биологический наук

С.И. Скалацкая



Адрес: 119334, Российская Федерация, г. Москва, ул. Косыгина, д.4

Тел.: +7(495) 939-71-92, E-mail: ibcp@sky.chph.ras.ru

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Пономарева Александра Васильевича «Влияние двух лекарственных форм аранозы на защитные системы опухолевых клеток», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.12 «Онкология»

Проблема резистентности злокачественных опухолей к химиотерапевтическим препаратам и поиск путей преодоления этой резистентности является весьма актуальной. Недавно было показано, что липосомальная форма отечественного нитрозосодержащего препарата, называемого аранозой, более эффективно, чем раствор, приготовленный из лиофилизата этого цитостатика, способна подавлять рост культур клеток, полученных из опухолей больных метастатической меланомой. Липосомальная форма аранозы в определенной степени способна подавлять рост даже резистентных вариантов культур меланомы, утративших чувствительность к обычной аранозе. В своей диссертационной работе А.В. Пономарев исследовал вопрос, каким образом защитные системы меланомы могут отвечать на воздействия двух этих форм аранозы – липосомальной и лиофилизата. Этот вопрос возник из предположения, что липосомальная форма аранозы не только способствует проникновению этого препарата в опухолевые клетки, но и препятствует работе некоторых защитных систем меланомы, с которыми связана резистентность к обычной аранозе. Автору удалось при помощи сравнительно простых методов показать, что, действительно, защитные системы меланомы по-разному реагируют на раствор обычной аранозы и на аранозу, включенную в состав липосом. Оказалось, что липосомальная араноза липосомальной лекарственной форме араноза усиливает экспрессию мРНК фактора гибели клеток NF κ B1 в ответ на повреждение ДНК, что способствует повышению чувствительности меланомы к цитостатикам. Кроме того, араноза в липосомах снижает экспрессию мРНК PD-L2 в клетках меланомы, что может повысить чувствительность опухоли к цитотоксическим лимфоцитам. В то же время обычная араноза, наоборот, активизирует некоторые механизмы, усиливающие резистентность меланомы. Так,

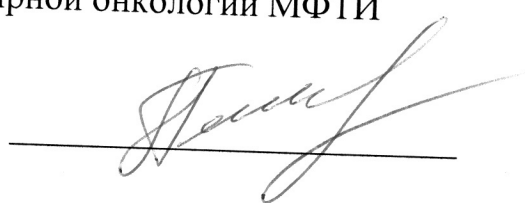
оказалось, что эта форма препарата повышает уровень мРНК *MDM2* и *PD-L2*. Полученные результаты могут быть использованы для обоснования применения липосомальной формы аранозы для лечения метастатической меланомы, а разработанные в ходе работы тесты можно применять для оценки чувствительности-резистентности меланомы к нитрозосоединениям.

Таким образом, диссертационная работа Пономарева Александра Васильевича «Влияние двух лекарственных форм аранозы на защитные системы опухолевых клеток», является вполне законченным научно-квалификационным трудом, который по содержанию, актуальности, научной новизне, методическому уровню, глубине анализа и корректности выводов полностью соответствует всем требованиям «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 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а её автор Пономарев Александр Васильевич заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.12– «Онкология».

Научный сотрудник Лаборатории молекулярной онкологии МФТИ

канд. хим. наук Н.Б. Пестов

Подпись Н.Б. Пестова заверяю



Ученый секретарь Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)»

03.05.2020

канд. физ.-мат. наук Ю.И. Скалько



Адрес: 141701, Российская Федерация, Московская обл., г. Долгопрудный, Институтский пер., д.9., Физтех-школа Биологической и медицинской физики, Тел.: +7(926) 663-01-48, E-mail: pestov.nb@mpt.ru

