

Отзыв
на автореферат кандидатской диссертации Галембиковой Айгуль Рафиковны «Механизмы чувствительности клеток гастроинтестинальных стромальных опухолей к ингибиторам ДНК-топоизомеразы II типа», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология

Ассоциация генетических драйверных изменений в гастроинтестинальных стромальных опухолях (ГИСО) с клиническими последствиями является наиболее изученным аспектом в биологии солидных опухолей. Местно-распространенные или метастатические ГИСО в зависимости от генотипа по *cKIT* и *PDGFRA*, показывают высокую чувствительность к таргетной терапии. Однако, несмотря на высокий исходный общий уровень контроля заболевания, остается наиболее актуальная проблема в клиническом ведении данной патологии - у большинства пациентов развивается резистентность к ингибиторам тирозинкиназных рецепторов. Более того, длительная терапия иматинибом может привести к приобретенной поликлональной резистентности. Механизмы устойчивости к иматинибу сложны и неоднородны, поэтому терапия, нацеленная на один механизм резистентности, скорее всего, не будет иметь значительных и длительных преимуществ.

Диссертационное исследование Галембиковой А.Р. посвящено изучению механизмов чувствительности клеток ГИСО к ингибиторам ДНК-топоизомераз II типа в рамках актуальной темы разработки новых терапевтических подходов к лечению гастроинтестинальных стромальных опухолей.

Цель и задачи, сформулированные в научной работе, корректны и полностью решены. Работа выполнена на 4 клеточных культурах ГИСО, 2 линиях клеток лейомиосарком и 1 клеточной линии нормальных фибробластов человека. Автором использованы методы молекулярной биологии и биохимии: вестерн-блоттинг, спектрофотометрия, проточная цитофлюорометрия, ПЦР и культуральные методы исследования. Все

материалы проанализированы, результаты обработаны современными статистическими методами, позволившими с высоким уровнем достоверности сформулировать выводы и дать практические рекомендации.

Научная новизна диссертационной работы заключается в установлении чувствительности клеточных линий ГИСО к двум ингибиторам ДНК-топоизомераз II типа, а также в освещении нового механизма действия иматиниба, - ингибитора тирозин-киназных рецепторов.

В работе была дана характеристика использованным клеточным линиям по уровню экспрессии белков, задействованных в разных схемах репарации ДНК, был продемонстрирован доза-зависимый цитотоксический эффект доксорубина и этопозиды в отношении культур клеток ГИСО. Наиболее значимые результаты работы - полученные оригинальные данные о способности иматиниба повышать чувствительность ГИСО линий к ингибиторам ДНК-топоизомераз II типа посредством нарушения процессов гомологичной репарации ДНК.

Выводы логично вытекают из содержания работы и соответствуют поставленным задачам.

Рекомендации, сделанные на основании полученных данных, лаконичны. Результаты диссертационной работы позволяют рассматривать новые комбинации химио- и таргетной терапии гастроинтестинальных стромальных новообразований, и, очевидно, будут интересны при планировании клинических исследований.

Принципиальных замечаний по основным положениям автореферата нет. Материалы диссертации освещены в 10 научных работах в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК РФ, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Основные положения исследования доложены на 90 и 91-ой Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых (Казань, в 2016 и 2017 гг).

Насколько можно судить по автореферату, диссертация Галембиковой Айгуль Рафиковны «Механизмы чувствительности клеток гастроинтестинальных стромальных опухолей к ингибиторам ДНК-топоизомеразы II типа» является завершенным самостоятельным научно-квалифицированным исследованием, в котором на основании результатов выполненной автором экспериментальной работы выявлены механизмы, перспективные для разработки новых терапевтических подходов к лечению гастроинтестинальных стромальных опухолей. Диссертация соответствует требованиям п.п.9-14 «Положения о присуждении ученых степеней». Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 в редакции от 28.08.2017 г. №1024, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

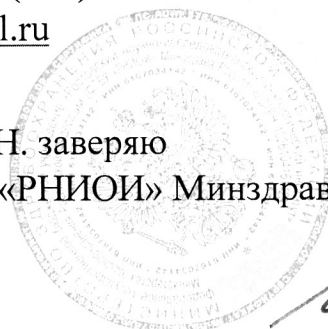
Заведующая лабораторией
молекулярной онкологии
кандидат биологических наук
ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России,
Адрес: 344037, Г. Ростов-на-Дону,
Ул. 14 – линия, д. 63
Тел. 8(863)3000-200, доб. 470

Согласна на сбор, обработку,
хранение и передачу моих
персональных данных
Тимошкина Н.Н.

Данные об авторе отзыва: Тимошкина Наталья Николаевна – зав. лабораторией молекулярной онкологии, кбн (03.02.07-генетика), ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России
344037, Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, 14-линия, 63.
Тел. +7 (863)200-10-00, +7 (863)300-10-00
e-mail: onko-sekretar@mail.ru

09 09 2019

Подпись Тимошкиной Н.Н. заверяю
Ученый секретарь ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России
д.б.н., доцент



Дженкова Е.А.