

ОТЗЫВ

заслуженного деятеля науки РФ, доктора медицинских наук, профессора Долгих Владимира Терентьевича на автореферат диссертации Хиляль Абдуллы «Влияние некоторых гетероциклических, циклических и азотсодержащих соединений на пролиферацию клеток отдельных опухолевых линий», представленной на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология и 1.5.4. Биохимия

Актуальность темы. В настоящее время наблюдается бурное развитие одного из важнейших направлений биомедицинских исследований, связанных с исследованием молекулярных основ патогенеза злокачественных опухолей. Появление новых органических соединений оригинального синтеза обеспечивает расширение базы химических агентов с потенциальными противоопухолевыми свойствами. Вместе с тем, для последующего внедрения определённых веществ в клиническую практику необходимо тщательное исследование их биологических свойств, конкретных патогенетических «мишеней», в том числе, с использованием методов компьютерного моделирования. Как показывают результаты ряда работ, выполненных за последние два десятилетия, важную роль в метаболизме малигнизированных клеток играют полиамины. При этом соединения, содержащие в своей структуре фрагменты, гомологичные полиаминам, способны оказывать влияние на процессы синтеза и распада эндогенных метаболитов, относящихся к данной группе. Следует отметить, что на сегодняшний день не во всех случаях удаётся установить конкретные механизмы, за счёт которых вновь синтезированные вещества проявляют антипролиферативные свойства. В этой связи диссертационное исследование Хиляль Абдуллы, в котором объединены методики оценки цитостатических эффектов исследуемых соединений, анализа их влияния на обмен эндогенных полиаминов, а также компьютерного моделирования отдельных их свойств, представляется весьма перспективным.

Научная новизна полученных результатов. В диссертационной работе Хиляль Абдуллы впервые в эксперименте на бесклеточной тест-системе на основе регенерирующей печени крыс, исследовано влияние ряда гетероциклических, циклических и азотсодержащих соединений оригинального синтеза на метаболизм полиаминов. Получены новые данные об эффектах тестируемых химических агентов на пролиферацию клеток опухолевых линий A549, SkBr-3 и HeLa. Впервые с применением методики

молекулярного докинга (стыковки) проведена оценка связывания исследуемых соединений с полиаминоксидазой (ПАО).

Ценность для науки и практики результатов работы. Теоретическая значимость представленной работы заключается в получении результатов, уточняющих патогенетическую роль полиаминов в физиологической и опухолевой пролиферации. Полученные данные могут быть использованы для оценки потенциальных свойств аналогов полиаминов, в том числе, с использованием методик компьютерного моделирования.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Положения, выводы и практические рекомендации логично вытекают из описания результатов, полученных автором лично. Выводы полностью соответствуют цели и задачам диссертационного исследования.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати. По материалам диссертации опубликовано 7 научных работ, из которых 6 публикаций в журналах, индексируемых в международных базах данных WoS и(или) Scopus.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации. Представленный автореферат диссертации Хиляль Абдуллы в полной мере отражает проведённое исследование и оформлен в соответствии с необходимыми требованиями, таблицы и рисунки выполнены корректно.

Замечаний принципиального характера не имею.

Заключение.

Диссертационное исследование Хиляль Абдуллы, выполненное на тему «Влияние некоторых гетероциклических, циклических и азотсодержащих соединений на пролиферацию клеток отдельных опухолевых линий», по своей актуальности, новизне, научно-практической значимости и достоверности полученных результатов является законченной самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по изучению роли отдельных органических соединений оригинального цикла на обмен полиаминов в ткани с усиленной пролиферацией и пролиферацию клеток опухолевых линий, что соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, согласно п. 2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО

«Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного ученым советом РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а её автор, Хиляль Абдулла, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология и 1.5.4. Биохимия.

Отзыв на диссертацию Хиляль Абдуллы составлен для представления в Диссертационный совет ПДС 0300.006 на базе ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

18.10.2024 г.

Заведующий кафедрой общей патологии
Института высшего и дополнительного
образования ФНКЦ РР,
главный научный сотрудник НИИОР им. В.А. Неговского
доктор медицинских наук
(14.00.16 – патологическая физиология),
профессор, заслуженный деятель науки РФ



Долгих
Владимир Терентьевич

Подпись профессора В.Т. Долгих заверяю:
Заместитель директора – руководитель
НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского
Федерального научно-клинического центра
реаниматологии и реабилитологии
доктор медицинских наук, доцент



А.Н. Кузовлев

Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В.А. Неговского Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии»

Адрес: 107031, г. Москва, ул. Петровка, дом 25, стр. 2.

Телефон: +7(495) 641-30-06

E-mail: prof_dolgikh@mail.ru

ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, доцента Ершова Антона Валерьевича на диссертацию Хиляль Абдуллы «Влияние некоторых гетероциклических, циклических и азотсодержащих соединений на пролиферацию клеток отдельных опухолевых линий», представленной на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология и 1.5.4. Биохимия.

Актуальность темы. Диссертационное исследование, проведённое Хиляль Абдуллой, посвящено изучению особенностей метаболизма полиаминов в ткани с усиленной физиологической пролиферацией, а также пролиферативной активности клеток отдельных опухолевых линий под действием некоторых гетероциклических, циклических и азотсодержащих соединений. Роль полиаминов в канцерогенезе активно исследуется рядом научных групп на протяжении многих лет. Получены данные о возможности вмешательства в данные процессы за счёт применения различных органических соединений, в частности, относящихся к аналогам полиаминов, производных биспидина, анилина, диоксаборининопиридина, азокраун-эфиров и других групп веществ. При этом можно отметить, что изменение обмена полиаминов не всегда сопровождается выраженным антипролиферативным эффектом в отношении опухолевых клеток, а в ряде случаев наблюдается даже потенциальный канцерогенный эффект. В этой связи очевидна необходимость получения новых экспериментальных данных в рамках указанного направления для формирования систематизированных представлений об участии экзогенных химических агентов в метаболизме опухолевых клеток. Таким образом, актуальность выполненного исследования не вызывает сомнений.

Научная новизна. Автором работы впервые установлено, что гетероциклическое азотсодержащее соединение 5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион и циклическое азотсодержащее соединение 2,7-Бис-[2-(диэтиламино)этокси]-9Н-флуорен-9-он достоверно снижают скорость

пролиферации клеток злокачественных опухолей линии A549 (карцинома лёгкого человека), а также увеличивают активность катаболизма полиаминов в бесклеточной тест-системе. Методом молекулярного докинга были получены новые данные о различиях в связывании тестируемых веществ с аминокислотой Val206.

Научно-практическая значимость. Полученные автором результаты показали существенную роль исследованных гетероциклических, циклических и азотсодержащих соединений в метаболизме полиаминов в печени (ткань с усиленной пролиферацией). Также в эксперименте на трёх различных опухолевых линиях была установлена способность отдельных исследованных веществ подавлять деление злокачественных клеток. Это вносит существенный вклад в развитие раздела патологической физиологии, связанного с изучением канцерогенеза. Представленные в работе данные могут быть использованы для дальнейшей разработки новых противоопухолевых агентов.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Положения, выводы и рекомендации, отраженные в заключении диссертационной работы Хиляль Абдуллы, логичны, обоснованны и находят полное подтверждение в результатах исследования.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати. Результаты диссертационного исследования достаточно полно отражены в опубликованных автором научных работах. По теме диссертации автор имеет 7 публикаций за последние 5 лет, из которых 6 работ – в периодических научных изданиях, индексируемых в международных БД.

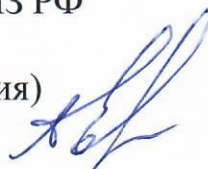
Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации. Автореферат диссертации Хиляль Абдуллы оформлен корректно, таблицы и рисунки информативны, представленные данные полностью соответствуют содержанию диссертации.

Замечания по работе. Принципиальных замечаний по представленному автореферату не имею.

Заключение по работе. Диссертационная работа Хиляль Абдуллы «Влияние некоторых гетероциклических, циклических и азотсодержащих соединений на пролиферацию клеток отдельных опухолевых линий», содержит решение важной научной задачи по исследованию эффектов новых органических соединений на обмен полиаминов в ткани с усиленной регенерацией и на пролиферативную активность опухолевых тканей и отвечает требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, согласно п. 2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного ученым советом РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а её автор, Хиляль Абдулла, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология и 1.5.4. Биохимия.

23 октября 2024 г.

Профессор кафедры патофизиологии
Института биодизайна и моделирования
сложных систем НТПБ ФГАОУ ВО
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ
доктор медицинских наук
(14.03.03 – патологическая физиология)
доцент



Ершов Антон Валерьевич

Подпись д.м.н. Ершова А.В. заверяю:
Ученый секретарь Ученого совета
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ
д.м.н., профессор



О.Н. Воскресенская

Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, стр. 2.

Телефон: +7(499) 248-05-53

Адрес электронной почты: rektorat@sechenov.ru

ОТЗЫВ

доктора биологических наук Топунова Алексея Фёдоровича
на автореферат диссертации Хиляль Абдуллы
«Влияние некоторых гетероциклических, циклических и азотсодержащих соединений на
пролиферацию клеток отдельных опухолевых линий»,
представленной на соискание учёной степени кандидата биологических наук
по специальностям 3.3.3. – патологическая физиология и 1.5.4. – биохимия

Актуальность темы. К настоящему времени накоплен большой фактический материал о зависимости многих ферментозависимых процессов в малигнизированных клетках от влияния различных химических агентов (в том числе, вновь синтезированных). Известно, что в клетках опухолевых тканей наблюдается выраженная интенсификация синтеза полиаминов (ПА) и, напротив, замедлен их распад. В последнее время активно проводились исследования, по созданию ингибиторов ферментов, обеспечивающих продукцию полиаминов. Однако лишь часть из них оказалась способной проявлять антипролиферативные свойства в отношении клеток злокачественных опухолей. Одним из перспективных подходов к разработке новых соединений с потенциальными противоопухолевыми свойствами являются синтетические аналоги полиаминов. При этом наблюдается очевидный дефицит систематизированных данных, на базе которых можно было бы установить общие закономерности изменения направленности метаболизма в зависимости от влияния веществ с определённой структурой. Поэтому диссертационная работа Хиляль Абдуллы, посвящённая исследованию потенциальных противоопухолевых свойств ряда гетероциклических, циклических и азотсодержащих соединений, безусловно является актуальной.

Научная новизна полученных результатов. В диссертационной работе Хиляль Абдуллы применён комплекс современных методов изучения молекулярных механизмов канцерогенеза, что позволило получить новые данные, свидетельствующие о том, что тестируемые соединения: 5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион и 2,7-Бис-[2-(диэтиламино)этоксиг]-9Н-флуорен-9-он вызывают выраженное снижение пролиферации опухолевых клеток линии А549. Впервые методом молекулярного докинга проведена оценка стыковки тестируемых веществ с одним из ферментов катаболизма ПА – полиаминоксидазой (ПАО).

Ценность для науки и практики результатов работы. Теоретическая и практическая значимость данной работы заключается в расширении существующей базы данных, необходимой для оценки свойств новых соединений с потенциальными антипролиферативными свойствами. Полученные данные могут помочь в создании новых эффективных химиотерапевтических препаратов для лечения онкологических заболеваний.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. В заключении диссертант делает обоснованные выводы, логично вытекающие из проведенных исследований и соответствующие ранее поставленным задачам. Для проведения исследования были освоены и применены современные методики, что позволяет продолжить научную работу в данном направлении.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати. По материалам диссертации опубликовано 7 научных работ, из которых 6 – в журналах, входящих в международные базы данных (WoS и Scopus). Результаты работы был доложены на представительных российских и международных научных конференциях.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации.

Автореферат диссертации Хиляль Абдуллы выполнен согласно установленным требованиям и правильно отражает содержание диссертации. Основные результаты работы отражены в таблицах и рисунках, хорошо иллюстрирующих содержание диссертации.

Замечания по работе. Принципиальных замечаний по представленному автореферату диссертации Хиляль Абдуллы не имею.

Заключение.

Диссертационная работа Хиляль Абдуллы представляет собой законченную научно-квалификационную работу, выполненный лично автором. Работа содержит решение актуальной научной задачи, направленной на анализ пролиферативной активности клеток отдельных опухолевых линий под влиянием новых органических соединений, что имеет важное значение для фундаментальной медицины. Рассматриваемая диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, согласно п. 2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного ученым советом РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а её автор, Хиляль Абдулла, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология и 1.5.4. Биохимия.

Заведующий лабораторией биохимии азотфиксации и метаболизма азота,
главный научный сотрудник Института биохимии им. А.Н. Баха
Федерального государственного учреждения
«Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии»
Российской академии наук»
доктор биологических наук по специальности 03.00.04 – биохимия
(в настоящее время 1.5.4.)



Топунов Алексей Фёдорович

21 октября 2024 г.

Место работы:

Федеральное государственное учреждение
«Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии»
Российской академии наук» (ФИЦ Биотехнологии РАН),
Почтовый адрес: 119071, Москва, Ленинский проспект, д. 33, стр. 2.
Тел.: 8(495)660-34-30, доб. 199;
эл. почта: aftorupnov@yandex.ru

Подпись Топунова А.Ф. заверяю

Ученый секретарь ФИЦ Биотехнологии РАН
К.б.н. Орловский Александр Федорович.
Тел.: 8(495)954-40-07; эл. почта: orlovsky@inbi.ras.ru



ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Хиляль Абдуллы «Влияние некоторых гетероциклических, циклических и азотсодержащих соединений на пролиферацию клеток отдельных опухолевых линий», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 3.3.3 – патологическая физиология и 1.5.4 – биохимия

Изучение регуляции обмена полиаминов является актуальным и представляет интерес для диагностического использования в практической медицине поскольку метаболизм полиаминов занимает особое место в жизнедеятельности активно пролиферирующих клеток как в норме, так и в условиях патологии. При этом исследование антипролиферативных свойств некоторых гетероциклических, циклических и азотсодержащих соединений в отношении клеток опухолевых линий позволит определить новые перспективные противоопухолевые агенты и особенности их влияния на метаболизм полиаминов в тканях с усиленной пролиферацией.

В работе получены новые данные об изменении активности синтеза и катаболизма полиаминов в бесклеточной тест-системе на основе регенерирующей печени крыс для тестируемых соединений в опытах *in vitro*. Впервые выполнен скрининг антипролиферативного действия отдельных гетероциклических, циклических и азотсодержащих соединений на клетки карциномы легкого линии A549, рака молочной железы SkBr3 и рака шейки матки линии HeLa. Впервые методом молекулярного докинга было проведено исследование связывания ряда тестируемых органических соединений с полиаминоксидазами. Определены аминокислотные звенья для соответствующих лигандов. Впервые проведены количественные корреляции топологических индексов с активностью аминоксидаз.

К основным результатам работы можно отнести следующие:

- соединения A3, A16, A1, A2 и A5 проявили максимальный эффект в качестве активаторов распада полиаминов в бесклеточной тест-системе, тем самым продемонстрировав потенциальное противоопухолевое действие;
- соединения A16 и A2 показали способность к ингибированию пролиферации клеток рака легкого линии A549;
- соединение A16 проявляет выраженное антипролиферативное действие в отношении клеток рака молочной железы линии SkBr-3 и рака шейки матки линии HeLa.

Как следует из автореферата соискателя, диссертационная работа отличается элементами новизны как в теоретическом плане, так и отражает запросы практики: результаты работы могут быть использованы для оригинального синтеза новых более эффективных химиотерапевтических агентов. Полученные результаты расширяют базу данных, необходимую для прогнозирования биологических свойств вновь синтезированных органических соединений с потенциальными противоопухолевыми свойствами.

Автореферат имеет традиционную структуру. Задачи, поставленные в исследовании, выполнены и полностью соответствуют достижению цели – оценке влияния отдельных гетероциклических, циклических и азотсодержащих соединений на обмен полиаминов на модели усиленной физиологической регенерации и их эффекта в отношении пролиферации опухолевых клеток линий A549, SkBr3 и HeLa.

Для достижения цели и поставленных задач, для проведения ключевых экспериментов автор использовал современные методики. Все полученные результаты являются новыми, выводы – обоснованными.

Материалы исследования прошли апробацию на международных конгрессах и заседании кафедры общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова медицинского института РУДН. По материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ, в числе которых 6 публикаций в журналах, индексируемых в МБЦ WoS/Scopus.

В заключение можно сказать, что по объему проведенного исследования, актуальности, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Хиляль Абдуллы на тему «Влияние некоторых гетероциклических, циклических и азотсодержащих соединений на пролиферацию клеток отдельных опухолевых линий» полностью соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842, а ее автор Хиляль Абдулла заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 3.3.3 – патологическая физиология и 1.5.4 – биохимия.

Доктор медицинских наук
по специальности
14.03.03 – патологическая физиология,
профессор,
президент Ассоциации Российских
озонотерапевтов



С.П. Перетягин
Перетягин С.П.

Ассоциация Российских Озонотерапевтов
Россия, г. Нижний Новгород, ул. Б.Павлова, 10
Телефон: +7(831)421-00-00
E-mail: info@ozonotherapy.ru