

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора биологических наук Ковалевой Ольги Владимировны на диссертацию **Хиляль Абдуллы «Влияние некоторых гетероциклических, циклических и азотсодержащих соединений на пролиферацию клеток отдельных опухолевых линий»**, представленную в диссертационный совет ПДС 0300.006 на базе ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН) на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология и 1.5.4. Биохимия.

Актуальность темы диссертационной работы. В настоящее время поиск новых фармакологических препаратов для терапии онкологических заболеваний продолжает оставаться актуальной темой научных исследований. Известно, что одной из основных характеристик опухолевых клеток является метаболический атипизм, который выражается в значительных изменениях интенсивности и направленности биохимических процессов. Полиамины (ПА) представляют собой низкомолекулярные азотсодержащие соединения, выявляемые во всех типах эукариотических клеток, которые осуществляют регуляцию различных процессов жизнедеятельности клеток, в том числе стабилизацию мембран, экспрессию генов, пролиферацию и дифференцировку. Высокая активность ферментов синтеза полиаминов, особенно в опухолевых клетках, позволила предположить, что биосинтез данных соединений может являться мишенью для противоопухолевой терапии. За прошедшие годы были разработаны селективные ингибиторы большинства ферментов метаболизма ПА. Некоторые из них оказались крайне полезны для определения многих аспектов функционирования метаболической системы ПА, но лишь немногие из них оказались эффективными в качестве ингибиторов опухолевого роста. При изучении ПА оказалось, что несмотря на простоту химической структуры многих молекул, метаболизм ПА является гораздо более сложной мишенью.

К одной из перспективных стратегий в разработке новых методов фармакотерапии злокачественных опухолей можно отнести применение химических аналогов ПА. К настоящему времени синтезировано и описано уже довольно много подобных соединений, некоторые из которых способны подавлять активность опухолевых клеток.

Данная диссертационная работа посвящена изучению влияния отдельных гетероциклических, циклических и азотсодержащих соединений на обмен полиаминов на модели усиленной физиологической регенерации и их эффект в отношении пролиферации опухолевых клеток. Можно ожидать, что изучение роли ПА в молекулярных механизмах, опосредующих различные патологические процессы позволит выявить перспективные механизмы, модуляция которых может быть использована для разработки новых противоопухолевых препаратов.

Таким образом актуальность представленной работы Хиляль Абдуллы “Влияние некоторых гетероциклических, циклических и азотсодержащих соединений на пролиферацию клеток отдельных опухолевых линий” не вызывает сомнений.

Достоверность и новизна результатов диссертации.

Результаты диссертационного исследования были получены с использованием современных и специфичных методов, таких как ВЭЖХ, спектрофотометрия, МТТ-тест для оценки антипролиферативной активности тестируемых веществ, ККСА-анализ. Достоверность полученных данных также обосновывается применением современных методов статистического анализа при достаточном объеме выборки в каждой из экспериментальной групп.

В данной работе получены новые данные об изменении активности синтеза и катаболизма ПА в бесклеточной тест-системе, а также впервые выполнен скрининг антипролиферативного действия отдельных гетероциклических, циклических и азотсодержащих соединений на

опухолевые клетки различного происхождения. Впервые методом молекулярного докинга проведено исследование связывания ряда тестируемых органических соединений с полиаминоксидазой. Также автором впервые проведены количественные корреляции топологических индексов с активностью аминоксидаз.

Ценность для науки и практики результатов работы.

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации, обусловлена проведением исследований и их анализом в строгом соответствии с принципами научной работы. Выбор методов исследования полностью соответствует поставленным задачам. Полученные выводы соответствуют поставленным задачам, написаны корректно, точно и доказательно, представляют несомненный научный и значительный практический интерес.

Научно-практическое значение результатов диссертационной работы Хиляль Абдуллы выражается в том, что полученные данные расширяют базу данных, необходимую для прогнозирования биологических свойств вновь синтезированных органических соединений с потенциальными противоопухолевыми свойствами. Результаты работы также могут быть использованы для оригинального синтеза новых более эффективных химиотерапевтических агентов для практического применения.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Научные положения, выводы и рекомендации сформулированы на основе результатов, полученных с применением в работе современных физико-химических и биохимических методов экспериментального анализа, культуральных исследований с использованием клеточных линий различного происхождения, а также молекулярного докинга. Сбор, систематизация и анализ полученной информации полностью соответствуют современным

требованиям, предъявляемым к подобного рода исследованиям. В рамках исследования применены современные инструменты статистического анализа. Степень обоснованности положений, выводов и рекомендаций не вызывает сомнений.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати.

По материалам диссертации опубликовано 7 работ, в том числе 6 публикаций в рецензируемых научных журналах, входящих в международные базы цитирования WoS/Scopus.

Основные результаты диссертационного исследования прошли научную апробацию на следующих конференциях: международный конгресс «The 44-th FEBS Congress» (Краков, 2019 г.), международный конгресс «The 45-th FEBS Congress» (Любляна, 2021 г.), международный конгресс «The 48-th FEBS Congress» (Милан, 2024 г.), на заседании кафедры общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова медицинского института РУДН, 2023 г.

Степень обоснованности положений, выводов и рекомендаций не вызывает сомнений.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации.

Автореферат диссертации полностью отражает содержание проведенной работы.

Оценка содержания диссертации. Диссертационная работа Хиляль Абдуллы оформлена по классическому типу. Материалы диссертации представлены на 123 страницах машинописного текста и содержат 9 рисунков и 13 таблиц. Диссертация включает в себя оглавление, введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты,

обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, список сокращений и список литературы, включающий 230 источников.

Работа написана хорошим литературным языком, собственные результаты исследования подробно описаны и хорошо иллюстрированы наглядными таблицами и рисунками. Введение содержит исчерпывающее обоснование актуальности исследования. Во Введении проведена оценка степени разработанности темы, сформулированы цель и задачи работы. Также изложена научная новизна и практическая значимость исследования. Положения, выносимые на защиту, полностью раскрывают суть проделанной работы.

Литературный обзор, представленный в Главе 1, написан автором подробно и создает полное представление о современном состоянии изучаемой проблемы и основных направлениях исследований в этой области. Обзор читается с большим интересом. Проведенный в данном разделе диссертации анализ литературных данных четко определяет имеющиеся на сегодняшний день достижения в исследуемой области, а также отражает пробелы, которые сложны и требуют изучения. Так, например, несмотря на то, что противоопухолевые препараты на основе полиаминов были описаны более 20 лет назад, механизмы их влияния на опухолевую прогрессию и опухоль-ассоциированное воспаление изучается и сегодня. Также автором подробно описаны современные представления об метаболизме полиаминов и их влияние на основные функции как в норме, так и при патологии.

Во второй главе подробно описаны материалы и методы анализа. Исследование влияния изучаемых соединений проводилось *in vitro* как в бесклеточной тест-системе с целью оценки их влияния на активность ферментов обмена ПА, так и на клеточных линиях опухолей различных нозологий.

Объекты исследования представлены разными гетероциклическими, циклическими и азотсодержащими соединениями, содержащими в своей структуре фрагменты, гомологичные ПА, что позволяет предположить

наличие у них способности заменять природные ПА во внутриклеточных процессах. Методы анализа разнообразны, взаимодополняют друг друга, адекватны поставленным задачам, позволяют проводить корреляционный анализ полученных результатов.

Главы диссертации с третьей по пятую отражает результаты проведенных исследований. Первая глава описания результатов посвящена изучению влияния исследуемых соединений на метаболизм полиаминов. Показано, что тестируемые органические соединения преимущественно стимулируют распад ПА в бесклеточной тест-системе на основе ткани регенерирующей печени, тем самым демонстрируя потенциальную противоопухолевую активность. Далее проведен анализ цитотоксической активности по результатам которого показано, что одно из исследуемых веществ (A16) демонстрируют значимый ингибирующий эффект в отношении скорости пролиферации опухолевых клеток. На заключительном этапе проведена оценка потенциальной активности исследуемых гетероциклических, циклических и азотсодержащих соединений методами компьютерного моделирования.

В целом можно отметить, что автором выявлены 2 вещества (A2 и A16) с потенциальными противоопухолевыми свойствами, которые показали способность как к стимуляции катаболизма ПА, так и к ингибированию пролиферации злокачественных клеток.

Заключительная шестая глава представляет собой обсуждение полученных результатов. Все полученные результаты подробно обсуждены и сопоставлены с наиболее актуальной мировой научной литературой последних лет.

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию автореферата и диссертационной работы не имею. В диссертации редко

встречаются опечатки, стилистические неточности, которые в целом не влияют на общую положительную оценку.

При анализе диссертации возник ряд замечаний:

1. В главу обзор литературы можно было бы добавить графическое изображение современных представлений об обмене полиаминов и основных механизмов их функционирования;

2. В главе материалы и методы не представлены данные об исследуемых концентрациях соединений при проведении анализа их цитотоксической активности;

3. В главе материалы и методы описаны не все статистические методы, использованные при проведении исследования.

Указанные замечания не снижают общей научной ценности диссертационной работы и не влияют на главные теоретические и практические результаты диссертации.

Заключение.

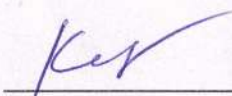
Диссертационное исследование Хиляль Абдуллы, выполненное на тему «Влияние некоторых гетероциклических, циклических и азотсодержащих соединений на пролиферацию клеток отдельных опухолевых линий», можно считать законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по улучшению результатов патогенетической терапии онкологических заболеваний посредством разработки новых препаратов, направленных на метаболизм полиаминов. Работа соответствует

требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, согласно п. 2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «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.

Дата: 15 октября 2024 г.

Официальный оппонент

Старший научный сотрудник
лаборатории регуляции клеточных и
вирусных онкогенов
ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский
центр онкологии имени
Н.Н. Блохина» Министерства
здравоохранения
Российской Федерации,
доктор биологических наук
(3.1.6. Онкология, лучевая терапия.)


Ковалева
Ольга Владимировна

Подпись Ковалевой О.В. удостоверяю
Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России,
кандидат медицинских наук



Кубасова И.Ю.

115522, г. Москва,
Каширское шоссе, 24

тел.: +7(499) 324-314-19

Электронная почта: info@ronc.ru