

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Тиловой Лейлы Расуловны «Оценка противоопухолевой активности новых селективных агонистов глюкокортикоидного рецептора на моделях гемобластозов», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.12- онкология

Актуальность диссертационной работы связана с необходимостью поиска и разработки таргетной терапии злокачественных заболеваний кроветворной системы. Приоритетным и бурно развивающимся направлением научно-исследовательской работы в медицине является поиск терапевтических агентов, а также исследование возможных путей их модификации с целью повышения их терапевтического индекса – соотношения между терапевтическими и побочными эффектами. Для глюкокортикоидов, используемых в химиотерапии гемобластозов и, помимо терапевтического действия, вызывающих развитие серьезным метаболических и атрофических осложнений, это направление весьма актуально. Особый интерес с этой точки зрения представляют нестероидные аналоги глюкокортикоидов, способные избирательно активировать глюкокортикоидный рецептор исключительно по механизму, отвечающему за терапевтическое действие глюкокортикоидов.

Данное исследование посвящено изучению биологических свойств новосинтезированных молекул, прототипом которых стал селективный агонист глюкокортикоидного рецептора CpдA с доказанной противоопухолевой активностью на модельных системах гемобластозов *in vitro* и *in vivo* – энантиомеров CpдA и химических производных CpдA. В работе впервые показаны антипролиферативные и проапоптотические эффекты новосинтезированных соединений и продемонстрирована их реализация посредством активации глюкокортикоидного рецептора. В качестве моделей в работе были использованы клеточные линии Т-лимфобластного лейкоза и В-зрелоклеточной лимфомы человека, для них получены сходные результаты. Для ряда исследуемых соединений была показана аффинность к рецептору и способность селективно запускать механизм транс-репрессии, ассоциированный с терапевтическим действием. Наиболее активное в экспериментах *in vitro* соединение CpдA-03 было протестировано *in vivo* на модели перевиваемой лимфомы P388 у мышей и продемонстрировало противоопухолевую активность. Важным результатом данной работы также является демонстрация того факта, что все новосинтезированные химические производные CpдA не обладают мутагенной активностью и стабильны в водных растворах.

Представленная работа характеризуется разнообразием использованных методов клеточной и молекулярной биологии, в частности, трансдукции лентивирусных векторов в клетки с получением стабильных клеточных линий, характеризующихся измененной экспрессией глюкокортикоидного рецептора.

Выводы диссертации полностью соответствуют цели исследования и поставленным задачам.

Материалы диссертации и выводы исследований достаточно полно отражены в 20 печатных работах, в том числе 4 из них статьи в журналах, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов кандидатских диссертаций, доложены и обсуждены на профильных научных конференциях.

Принципиальных замечаний по автореферату нет.

Заключение

Диссертационная работа Тиловой Лейлы Расуловны «Оценка противоопухолевого действия селективных агонистов глюкокортикоидного рецептора на моделях гемобластозов» является научно-квалификационной работой и соответствует критериям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней №842 от 24 сентября 2013 года (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года №335 и от 02 августа 2016 года №748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.12- онкология.

Научный сотрудник

каф. клеточной биологии и гистологии

биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова

к.б.н. Поташникова Д.М.

Поташникова

18.03.19

Ученый секретарь

биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова

Петрова Е.В.



119234, Россия, Москва, Ленинские горы,
д. 1, стр. 12, Биологический факультет МГУ.
Телефон 8 (495) 939-27-76
Адрес сайта: www.bio.msu.ru
E-mail: info@mail.bio.msu.ru

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Тиловой Лейлы Расуловны
«Оценка противоопухолевой активности новых селективных агонистов
глюкокортикоидного рецептора на моделях гемобластозов»,
представленной на соискание ученой степени кандидата биологических
наук по специальности 14.01.12- онкология**

Все основные достижения клинической гематологии в области лечения больных гемобластозами связаны с интенсивным развитием химиотерапии. Проведение химиотерапии всегда сопряжено с развитием тех или иных токсических осложнений в связи с отсутствием избирательного воздействия цитостатическими препаратами только на опухолевые клетки. В связи с этим, поиск новых препаратов с более щадящим действием на организм и сниженными побочными эффектами остается актуальной задачей. В частности, неизменным компонентом терапии опухолей кроветворной системы являются глюкокортикоиды, которые обладают цитостатическим действием на лимфоидные клетки, а также оказывают общее противовоспалительное действие на организм. Длительное применение глюкокортикоидов, помимо терапевтического действия, ведет к развитию серьезных метаболических осложнений, что оставляет открытым вопрос об аналогах этих препаратов, но со сниженными побочными эффектами. Перспективным аналогом глюкокортикоидов является новый нестероидный лиганд глюкокортикоидного рецептора, 2-(4-ацетоксифенил)-2-хлор-N-метилэтиламмоний хлорида или CpдA, противоопухолевый эффект которого был изучен ранее на моделях лейкозов и лимфом. Однако также было показано, что CpдA нестабилен в водных растворах, а продукты его распада мутагенны. Целью диссертационной работы Л.Р. Тиловой являлось изучение биологических свойств химических производных CpдA, которые, как было показано в работе, отличаются большей стабильностью и не проявляют мутагенной активности в тесте Эймса. Также в задачи работы входило изучение биологических эффектов оптических изомеров CpдA. Таким

образом, представленная диссертационная работа посвящена решению актуальной задачи современной экспериментальной онкологии.

Практическое значение работы не вызывает сомнений. Автором получены данные о биологической активности новосинтезированных соединений, полученных на основе химической модификации молекулы CpдA, или посредством синтеза оптических изомеров данной молекулы. Существенных различий между эффектами энантиомеров CpдA, рацемической смесью и глюкокортикоидов дексаметазоном на пролиферативную активность клеток, индукцию апоптоза, транс-репрессии и транс-активации показано не было. В тоже время для химических производных CpдA было показано большое разнообразие эффектов, и автору удалось отобрать одно наиболее перспективное соединение CpдA-03, которое проявило самую высокую степень сродства к рецептору, сравнимую с аффинностью исходного соединения, а также обладало значительной противоопухолевой активностью *in vitro*. Противоопухолевая активность данного соединения была также продемонстрирована на модели *in vivo*.

Л.Р. Тилова использует в представленной работе широкий спектр молекулярно-биологических методов. Необходимо отметить продуманность в выборе адекватных подходов и методов исследования для каждой группы стоящих перед автором задач. Информация изложена четко, логически последовательно и соответствует выбранной теме и содержанию диссертации.

Выводы диссертации полностью соответствуют цели исследования и поставленным задачам.

Принципиальных замечаний по автореферату нет.

Заключение

По актуальности темы, выполненным исследованиям, научной новизне и значимости результатов для практического использования диссертационная работа Тиловой Лейлы Расуловны «Оценка противоопухолевого действия селективных агонистов глюкокортикоидного рецептора на моделях

гемобластозов» отвечает требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней №842 от 24 сентября 2013 года (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года №335 и от 02 августа 2016 года №748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.12- онкология.

Кандидат медицинских наук,
врач КЛД ЛМД отдела ПЦР КДЛ «ИНВ-Мск» ТД,
Белякова А.А.

18.03.2019
Sheel-

125047, город Москва, улица Тверская-Ямская 4-Я,
дом 16, корпус 3.
8 (495) 363-03-63
<https://www.invitro.ru>

Подпись Беляковой А.А. заверяю,
Заведующий лабораторией молекулярной диагностики
клинико-диагностической лаборатории
«ИНВИТРО-Москва»,
Технологического департамента,
Гасилова Н.А.



18.03.2019