

В диссертационный совет ПДС 0300.025  
при Федеральном государственном автономном  
образовательном учреждении высшего образования  
«Российский университет дружбы народов  
имени Патриса Лумумбы»  
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6

### **ОТЗЫВ**

официального оппонента, к.б.н., в.н.с. Факультета фундаментальной  
медицины Федерального государственного бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования «Московский государственный  
университет М.В. Ломоносова»  
Копеиной Гелины Сергеевны  
на диссертационную работу Хасан Асиль Али Шехадех  
«Влияние куркумина и кверцетина на тиоредоксин-зависимую систему и  
устойчивость опухолевых клеток к цисплатину», представленную на  
соискание ученой степени кандидата биологических наук по  
специальностям 1.5.4. Биохимия, 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

#### **Актуальность темы исследования**

Борьба с онкологическими заболеваниями является одной из важнейших задач современной медицины, поскольку данные болезни занимают второе место в мире среди причин смерти. Согласно сведениям Всемирной Организации Здравоохранения от различных видов рака ежегодно умирает около 7,5 млн человек, при этом в России на учете в онкологических диспансерах состоят около 3 млн человек. Для лечения этих заболеваний широко применяются химиотерапевтические препараты, способные вызывать повреждение генетического материала и клеточных структур и, как следствие, программируемую гибель быстро делящихся раковых клеток. Несмотря на

большие успехи в терапии гематологических опухолей, устойчивость многих эпителиальных опухолей приводит к низкому количеству выживших в течение 5 лет после начала лечения. Важным фактором успешности лечения и возникновения рецидивов является возникновение устойчивости раковых клеток к противоопухолевым препаратам.

Возникновение устойчивости зачастую связано с изменением метаболизма, регуляции клеточного цикла, ответа клеток на окислительный стресс и программируемой гибели опухолевых клеток. Поэтому поиск новых подходов для преодоления такой устойчивости является актуальным вопросом для современной биомедицинской науки. В представленной к защите работе были исследованы механизмы действия полифенолов куркумина и кверцетина, которые ингибируют Tgх-зависимую систему и демонтируют потенциальную противоопухолевую активность. Согласно представленным в работе данным сочетание этих агентов с противоопухолевым препаратом цисплатином позволило преодолеть устойчивость клеток карциномы яичника.

### **Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Автором исследования было показано, что комбинация кверцетина и цисплатина усиливает запуск внутреннего пути апоптоза в резистентных к цисплатину клетках карциномы яичника SKOV-3 за счет генерации активных форм кислорода. Было выявлено, что полифенолы куркумин и кверцетин способны оказывать прооксидантное действие за счет подавления экспрессии генов ферментов Tgх/TgхR системы – изоформ тиоредоксина (TRX1, TRX2) и тиоредоксинредуктазы (TRXDR1, TRXDR2). При этом было показано, что в устойчивых к цисплатину клетках SKOV-3 была повышена экспрессия генов этой системы, куркумин и кверцетин снижали их уровень, что приводило к снятию защиты от окислительного стресса в клетках SKOV-3/CDDP и ускорению их гибели.



### **Ценность для науки и практики результатов работы**

В работе были получены результаты, позволяющие сделать вывод о противоопухолевых свойствах таких полифенолов, как квертицин и куркумин. Было показано, что сами по себе эти соединения не имеют высокой цитотоксичности. Однако они способны регулировать клеточный цикл и уровень мРНК генов Trx/TrxR/Prx, ключевых антиоксидантных ферментов, а также уровень киназ сигнального пути PI3K/Akt/mTOR. Сочетание этих агентов с цисплатином усиливало апоптоз опухолевых клеток. Совокупность полученных данных позволяет рассматривать эти соединения как потенциальные модуляторы программируемой гибели опухолевых клеток.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В ходе научно-исследовательской работы был использован комплекс современных методов молекулярной биологии, биохимии и клеточной биологии. В заключении корректно сформулировано объяснение полученным результатам и приведены рекомендации для потенциального их использования.

### **Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати**

По теме диссертации опубликованы 13 научных работ, в т.ч. 5 публикаций в научных изданиях, индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Диссертация Хасан Асиль Али Шехадех изложена на 160 страницах, содержит 5 глав: введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов и обсуждения. Работа включает 29 рисунков, 6 таблиц и 326

источников литературы. Автореферат полностью отражает все основные результаты работы и выводы.

### **Замечания по работе**

Диссертационная работа не содержит существенных недостатков и является законченным и оригинальным исследованием. Однако возникает ряд замечаний и вопросов:

- 1) Работа выполнена на одной линии клеток SCOV-3, которая не экспрессирует ген белка p53, поэтому имеет ряд особенностей. Почему не использовали другие линии опухолевых клеток? Было бы целесообразно взять в исследование линию карциномы яичника без изменений работы гена *TP53*.
- 2) Было проведено исследование изменения уровня мРНК генов системы Trx/TrxR, гена NRF2 и его мишеней. Был ли проведен анализ изменения уровня этих белков с помощью Вестерн-блот или других методов? Изменение экспрессии генов не всегда отображает изменение уровня белка.
- 3) Было ли проведено исследование влияния оверэкспрессии или наоборот снижение экспрессии генов белков Trx/TrxR системы при обработке клеток квертицином и куркумином в сочетании с цисплатином? Возможно, изменение экспрессии этих генов вносит не слишком значительный вклад в совместное проапоптотическое действие исследуемых агентов и химиотерапевтического препарата цисплатина.
- 4) Было ли исследовано влияние антиоксидантов при воздействии квертицина и куркумина? Такой подход позволил бы понять, насколько прооксидантные свойства данных агентов позволяют усилить гибель опухолевых клеток.
- 5) Если обсуждать клиническое применение квертицина и куркумина, то в пересчете на дозы, используемые в работе, какие количества должен/может принять человек для терапевтического эффекта?



В дополнении необходимо отметить, что в работе есть некоторое количество стилистических и орфографических ошибок. Однако вышеприведенные замечания и вопросы не снижают значимость работы.

### **Заключение**

Диссертационное исследование Хасан Асиль Али Шехадех «Влияние куркумина и кверцетина на тиоредоксин-зависимую систему и устойчивость опухолевых клеток к цисплатину», является законченной научной работой, в которой раскрыты новые механизмы действия куркумина и кверцетина на тиоредоксин-зависимую систему и устойчивость опухолевых клеток.

Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических 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-12 от 03.07.2023г., а её автор, Хасан Асиль Али Шехадех, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 1.5.4. Биохимия, 3.1.6. Онкология лучевая терапия.

Официальный оппонент:

К.б.н., в.н.с. Копейна Г.С.

Подпись заверяю:

Декан ФФМ, д.б.н., профессор, академик РАН Ткачук В.А.



Россия, Москва, 119991, Ломоносовский пр-т., дом 27, корп. 1, (495) 932-8814,  
info@fbm.msu.ru