

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, д.б.н., доцента, профессора кафедры общей и
биоорганической химии, ведущего научного сотрудника лаборатории
биомедицинского материаловедения, Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый
Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени
академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации

Шаройко Владимира Владимировича

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

Наиболее распространенной причиной смерти среди женщин, связанной
со злокачественными гинекологическим новообразованиями, является рак
яичников. Общая 5-летняя выживаемость составляет менее половины
заболевших женщин. Стандартная терапия рака яичников включает
циторедуктивную хирургическое вмешательство с последующим назначением
адьювантной химиотерапии препаратами на основе соединений платины,

включая цисплатин. Однако развитие резистентности к цисплатину является серьезным препятствием для радикальной терапии злокачественных новообразований. Феномен лекарственной устойчивости может развиваться посредством нескольких механизмов, в том числе за счет усиления систем детоксикации лекарственных средств и их активных метаболитов. Развитие окислительного стресса в ответ на прооксидантное действие цисплатина также играет значимую роль в развитии резистентности к цисплатину при раке яичников. Одним из возможных подходов, обращающих развитие лекарственной резистентности, может быть использование модуляторов системы тиол-дисульфидного обмена, позволяющих регулировать редокс-гомоостаз. В этой связи, актуальным является исследование механизма преодоления лекарственной устойчивости соединениями из класса полифенолов, ингибирующих Thx-зависимую систему. Наиболее перспективными из соединений этого класса являются куркумин и кверцетин, обладающие противоопухолевой активностью. Следует отметить, что тема диссертации отвечает приоритетному направлению развития науки, технологий и техники в Российской Федерации «Науки о жизни», а также соответствует направлению «Технологии снижения потерь от социально значимых заболеваний» из Перечня критических технологий Российской Федерации. По сути, работа представляет собой фундаментальный труд, направленный на решение практических медицинских задач. Работа была выполнена на кафедре биохимии имени академика Т.Т. Березова медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», что также подтверждает значимость проведенной работы. В связи с вышеизложенным, актуальность данной диссертационной работы не вызывает сомнений.

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

Впервые показано, что «обращение» резистентности клеток аденокарциномы SKOV-3 к цисплатину, вызываемое куркумином и

кверцетином, связано с подавлением экспрессии генов ферментов Trx/TrxR системы – изоформ тиоредоксина (TRX1, TRX2) и тиоредоксинредуктазы (TRXDR1, TRXDR2), контролирующей клеточный редокс-гомеостаз. Впервые исследован редокс-зависимый механизм модификации устойчивости клеток аденокарциномы SKOV-3 к цисплатину и показано, что комбинация кверцетина и цисплатина усиливает генерацию активных форм кислорода в резистентных клетках SKOV-3/CDDP и инициирует митохондриальный апоптоз путем активации каспаз 9, 7, 3 и PARP, а также подавления реакции фосфорилирования белков сигнального пути mTOR/STAT3.

Ценность для науки и практики результатов работы

Диссертационная работа Хасан Асиль Али Шехадех имеет большое научно-теоретическое значение, поскольку является фундаментальной по направленности и нацеленной на решение конкретных практических фармакологических и медицинских задач. В проведенном исследовании получены новые знания о роли Trx/TrxR системы в редокс-зависимых механизмах формирования лекарственной устойчивости опухолевых клеток. Результаты о модулирующем действии необратимых ингибиторов TrxR – куркумина и кверцетина на антиоксидантный статус и сигнальные пути PI3K/AKT/mTOR, mTOR/STAT3 и роли в этом процессе Trx/TrxR системы могут быть использованы при последующем изучении роли редокс-зависимой регуляции в механизмах гибели опухолевых клеток. Важно отметить, что установленная эффективность куркумина и кверцетина в эффекте «обращения» лекарственной устойчивости аденокарциномы яичника SKOV-3 может быть использована в последующем для разработки новых схем химиотерапии.

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

Диссертация Хасан Асиль Али Шехадех написана на актуальную тему, хорошим научным языком. Методическую и экспериментальную часть дополняет обширный и детальный обзор литературы, в котором подробно

изложено современное состояние изучаемой проблемы, что позволило автору четко сформулировать цель и задачи исследования. В работе использовался широкий арсенал методов исследования (ПЦР, иммуноблоттинг, проточная цитометрия, работа с культурами клеток, биохимические методики). Для обработки результатов были использованы современные методы статистического анализа. В целом, рассматриваемая диссертация является законченным научным исследованием, которое отличается новизной, имеет научную и практическую значимость. Поставленную цель в диссертационной работе следует считать достигнутой благодаря корректной методической основе, полученные результаты, обладающие научной новизной – убедительными, сформулированные по результатам исследования выводы – аргументированными.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 12 публикаций журналах из перечня в ВАК/РУДН/МБЦ. Результаты работы представлены на 7 международных конференциях.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Работа выполнена в рамках паспорта специальности 1.5.4 - Биохимия: п.5 «Анализ и синтез биологически активных веществ, выяснение их физиологического действия и возможностей применения полученных веществ в медицине и других отраслях народного хозяйства» и 3.1.6 - Онкология: п.2 «Исследования на молекулярном, клеточном и органном уровнях этиологии и патогенеза злокачественных опухолей».

Замечания и вопросы по диссертационной работе

В целом диссертация производит исключительно положительное впечатление. В процессе защиты хотелось бы получить ответы на следующие вопросы.

1. Вы установили, что действие куркумина и кверцетина на резистентные клетки SKOV3/CDDP вызывает подавление сигнального пути PI3K/Akt/mTOR. Как связан этот эффект с обращением резистентности?

2. Как вы можете объяснить эффект усиления генерации АФК при прединкубации резистентных клеток с кверцетином и последующим действием цисплатина?

3. Являются ли отмеченные вами различия между линиями SKOV3 и SKOV3/CDDP генетическими или эпигенетическими/транскрипционными?

4. Смотрели ли вы генерацию реактивных форм кислорода другими методами, кроме Cell Rox, например с помощью DCFDA?

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет, за исключением орфографических опечаток. Перечисленные выше вопросы не влияют на основные выводы и защищаемые положения диссертации Хасан Асиль Али Шехадех.

Заключение

Диссертационное исследование Хасан Асиль Али Шехадех «Влияние куркумина и кверцетина на тиоредоксин-зависимую систему и устойчивость опухолевых клеток к цисплатину», является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи, связанной с изучением механизма действия полифенолов (куркумина и кверцетина) на тиоредоксин-зависимую систему и устойчивость опухолевых клеток, имеющей важное значение как для фундаментальной, так и прикладной биохимии и онкологии.

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

