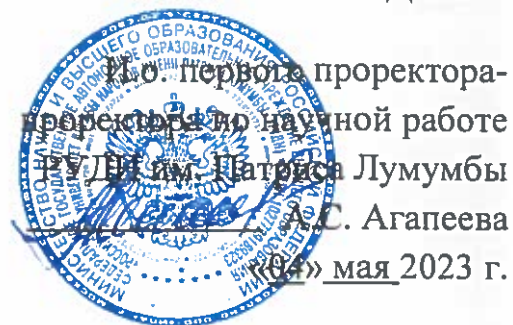


"УТВЕРЖДАЮ"



И.о. первого проректора-
проректора по научной работе
РУДН им. Патриса Лумумбы
А.С. Агапеева
«04» мая 2023 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» на основании решения заседания кафедры биохимии имени академика Т.Т. Березова Медицинского института

Диссертация «Механизм действия и противоопухолевая активность фармакологической пары *Clostridium novyi* C115H метионин - гамма-лиазы и сульфоксидов S-алкил-замещенного L-цистеина» выполнена на кафедре биохимии имени академика Т.Т. Березова Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

Або Кура Луай, 1991 года рождения, гражданин Сирийской Арабской Республики, в 2018 году окончил Институт биохимической технологии и нанотехнологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» по направлению Нанотехнологии и микросистемная техника, по специальности инновационные технологии и нанотехнологии в медицине, фармацевтике и биотехнологии.

С 2020 по 2022 в аспирантуре освоил программу подготовки научно-педагогических кадров по направлению 1.5. Биологические науки, соответствующему научной специальности, по которой подготовлена диссертация на кафедре биохимии им. академика Т.Т. Березова МИ РУДН.

В настоящее время работает стажером-исследователем, научно-исследовательский институт молекулярной и клеточной медицины РУДН.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2022 году в ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

Научные руководители: Покровский Вадим Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биохимии им. академика Т.Т. Березова МИ РУДН; Морозова Елена Андреевна, кандидат химических наук, старший научный сотрудник ФГБУН (ИМБ им. В.А. Энгельгардта) РАН.

Тема диссертационного исследования была утверждена на заседании Ученого Совета Медицинского института ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов", протокол № 10 от 20.05.2021 года.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации, состоит в проведении экспериментальных работ по:**
 - Выделению и очистке *C. novyi* C115H метионин- γ -лиазы.
 - Хроматографии на ДЕАЕ-Сефарозе.
 - Определению чистоты выделенного фермента (электрофорез в ПААГ).
 - Получению и характеристике комплекса *Clostridium novyi* C115H метионин- γ -лиазы с дайдзеином (C115H-МГЛ-Dz).
 - Определению кинетических параметров реакций β -элиминирования конъюгатов C115H-МГЛ-Dz.
 - Изучению цитотоксического эффекта фармакологических пар C115H МГЛ-Dz в присутствии разных видов сульфоксидов изучал на культурах клеток опухолей человека: рака молочной железы MCF7, SRBR3 и T47D, аденокарциномы толстой кишки человека HT29, SW620, COLO205 и HCT116, рака поджелудочной железы человека Panc1 и MIA-PaCa2 и рака предстательной железы человека 22Rv1, DU145 и PC3 *in vitro* с помощью МТТ-тест.
 - Индукцию апоптоза и изменение клеточного цикла клеток линий 22Rv1, SW620, и SKBR3 исследовали с помощью набора реагентов Muse® Caspase-3/7 и Muse® Cell Cycle Assay kit.
 - Изучению противоопухолевая эффективность фармакологических пар C115H МГЛ-Dz в присутствии пропиона *in vivo* изучал на разные виды опухоли (рак молочной железы (SKBR3), рак поджелудочной железы человека (Panc1 и MIA-PaCa2), рак толстого кишки (SW620 и HT29) и рак предстательной железы (22Rv1)) у мышей balb/c nude.
- **Степень достоверности результатов проведенных исследований:**

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений, современными методами исследования, которые соответствуют цели работы и поставленным задачам. Сформулированные в тексте диссертации научные положения, выводы и практические рекомендации основаны на фактических данных, продемонстрированных в приведенных таблицах и рисунках. Статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа
- **Новизна результатов проведенных исследований:**
 1. Впервые определены параметры стационарной кинетики реакций β -элиминирования сульфоксидов S-алк(ен)ил-L-цистеина (S-метил-L-

- цистеина (метиин), S-этил-L-цистеина (этиин), S-пропил-L-цистеина (пропиин), S-аллил-L-цистеина (аллиин) и γ -элиминирования L-метионина, катализируемые *C. novyi* C115H МГЛ и C115H МГЛ-Dz.
2. На культурах клеток рака предстательной железы человека PC3, 22Rv1 и DU145, рака молочной железы MCF7, SKBR3 и T47D, рака поджелудочной железы MIA-PaCa2 и Panc1, рака толстой кишки SW620, COLO 205, HT29 и HCT116 впервые показано наличие цитотоксической активности фармакологических пар [C115H МГЛ-Dz + сульфоксиды S-алк(-ен)ил-L-цистеина].
 3. На моделях ксенографтов рака предстательной железы человека 22Rv1, рака молочной железы SKBR3, рака поджелудочной железы MIA-PaCa2 и Panc1, рака толстой кишки SW620 и HT29 впервые показано наличие достоверного противоопухолевого эффекта фармакологической пары [C115H МГЛ-Dz + сульфоксид S-пропил-L-цистеина].

- **Практическая значимость проведенных исследований.**

Результаты настоящего исследования *in vitro* и *in vivo* позволяют определить новые возможности для изучения фармакологической пары [C115H МГЛ-Dz + сульфоксиды S-(алкил)-L-цистеина], а также открывают новые перспективы для использования фармакологических пар в терапии онкологических заболеваний

- **Специальность, которой соответствует диссертация:**

Диссертационное исследование Або Кура Луай соответствует следующим пунктам Паспорта ВАК Министерства науки и высшего образования РФ по специальности 1.5.4. Биохимия: п.5 «Анализ и синтез биологически активных веществ, выяснение их физиологического действия и возможностей применения полученных вещества в медицине и других отраслях народного хозяйства» и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия: п.6 «Внедрение в клиническую практику достижений фармакологии в области создания и использования цитостатиков, гормонов, биологически активных препаратов».

- **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем.**

Все результаты исследований были отражены в статьях и тезисах, а также обсуждены на конференциях Всероссийского и международного уровней.

1. Morozova E., Abo Qoura L., Anufrieva N., Koval V., Lesnova E., Kushch A., Kulikova V., Revtovich S., Pokrovsky V., Demidkina T., "Daidzein-directed methionine γ -lyase in enzyme prodrug therapy against breast cancer" *Biochimie*, vol. 201, p. 177-183, 2022, <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2022.05.007>.

2. **Abo Qoura L**, Morozova E, Kulikova V, Karshieva S, Sokolova D, Koval V, Revtovich S, Demidkina T, Pokrovsky VS., “Methionine γ -Lyase-Daidzein in Combination with S-Propyl-L-cysteine Sulfoxide as a Targeted Prodrug Enzyme System for Malignant Solid Tumor Xenografts” *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 23(19), p. 12048, 2022, <https://doi.org/10.3390/ijms231912048>.
3. V.S. Pokrovsky, **L. Abo Qoura**, E. Morozova, and V.I. Bunik, “Predictive markers for efficiency of the amino-acid deprivation therapies in cancer,” *Front. Med.*, vol. 9, p. 1035356, Nov. 2022, <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1035356>.
4. **Л. Або Кура**, Е.А. Морозова, В.С. Коваль, В.В. Куликова, Т.С. Спирина, Е.А. Демидова, Т.В. Демидкина, В.С. Покровский, “Цитотоксические и противоопухолевые свойства конъюгата метионин γ -лиаза-дайдзеин в комбинации с сульфоксидами S-алк(ен)ил-L-цистеина,” *Российский биотерапевтический журнал*, vol. 21, no. 4, p. 62–70, Dec. 2022, <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2022-21-4-62-70>.
5. Вадим С. Покровский, **Луай Або Кура**, Елена А. Демидова, Цинхун Хань и Роберт М. Хоффман., “Метиониновая зависимость раковых клеток — мишень метиониназы” *БИОХИМИЯ*, 88 (7), с. 20-33, 2023, <https://doi.org/10.31857/S0320972523070072>.
6. **Л. Або Кура**, В.В. Куликова, В.С. Коваль, Е.А. Морозова, В.С. Покровский., “Оценка противоопухолевого эффекта фармакологической пары С115Н метионин–гамма-лиаза/сульфоксида S-алкил замещенного L-цистеина на моделях ксенографтов человека у бестимусных мышей” Сборник тезисов докладов Седьмой Междисциплинарная конференция «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии», Москва, 2021, с. 68.
7. Покровский В.С., Хан И.И., **Або Кура Л.** Рак предстательной железы: экспериментальное изучение новых агентов с различным механизмом действия / Сборник тезисов докладов Восьмой Междисциплинарная конференция «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии», Санкт-Петербург, 2023, с. 101-102.

Текст диссертации был проверен на использование заимствованного материала без ссылки на авторов и источники заимствования. После исключения всех корректных совпадений иных заимствований не обнаружено.

Диссертационная работа **Або Кура Луая** «Механизм действия и противоопухолевая активность фармакологической пары *Clostridium novyi* С115Н метионин - гамма-лиазы и сульфоксидов S-алкил-замещенного L-цистеина» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 1.5.4. Биохимия, 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Заключение принято на заседании кафедры биохимии им. академика
Т.Т. Березова МИ РУДН

Присутствовало на заседании 28 чел.

Результаты голосования: «за» – 28 чел., «против» – 0 чел.,
«воздержалось» – 0 чел., протокол № 1-10-22 от 22.12.2022 г.

Председательствующий на заседании:

доктор биологических наук, профессор

кафедры биохимии имени

академика Т.Т. Березова

медицинского института РУДН

Н.Н. Чернов

Чернов Н.Н.

Подпись Чернова Н.Н. удостоверяю.

Ученый Секретарь Ученого совета

Медицинского института РУДН



Т.В. Максимова Максимова Т.В.