

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА ПДС 0300.025 ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ ИМЕНИ ПАТРИСА ЛУМУМБЫ» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

Аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 7 марта 2024г., протокол № 3

О присуждении Хасан Асиль Али Шехадех, гражданки Иордании, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация на тему: “Влияние куркумина и кверцетина на тиоредоксин-зависимую систему и устойчивость опухолевых клеток к цисплатину”, по специальностям 1.5.4. Биохимия и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия в виде рукописи принята к защите 19 января 2024 г., протокол № 2, диссертационным советом ПДС 0300.025 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, дом 6; Приказ от 21 апреля 2023 года № 211).

Соискатель Хасан Асиль Али Шехадех 1986 года рождения, гражданка Иордании, в 2014 году с отличием окончила Университет прикладных наук Аль-Балька (Иордания) по специальности Биотехнология.

С 22.09.2018 по 21.09.2022 год Хасан Асиль Али Шехадех обучалась в аспирантуре по программе подготовки научно-педагогических кадров, которую закончила по направлению подготовки 06.06.01. Биологические науки на кафедре биохимии имени академика Т.Т. Берёзова Медицинского института в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (РУДН).

С 22.09.2022 по настоящее время она обучается по программе подготовки научно-педагогических кадров (направление 06.06.01. Биологические науки) на кафедре биохимии имени академика Т.Т. Берёзова Медицинского института РУДН имени Патриса Лумумбы по направлению, соответствующему научным специальностям, по которым подготовлена диссертация.

Диссертация Хасан Асиль Али Шехадех выполнена на кафедре биохимии им. академика Т.Т. Березова Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научные руководители:

- 1. Калинина Елена Валентиновна**, доктор биологических наук (03.01.04. Биохимия), профессор кафедры биохимии им. академика Т.Т. Березова Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.
- 2. Татарский Виктор Вячеславович**, кандидат биологических наук (14.01.12. Онкология), доцент, заведующий лабораторией молекулярной онкобиологии Института биологии гена Российской Академии Наук.

Официальные оппоненты:

– **Киямова Рамзия Галлямовна**, доктор биологических наук, (03.01.03. Молекулярная биология), заведующая кафедрой биохимии, биотехнологии и фармакологии Института фундаментальной медицины и биологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Министерства высшего образования и науки РФ.

- **Шаройко Владимир Владимирович**, доктор биологических наук, (03.01.04. Биохимия), профессор кафедры общей и биоорганической химии, ведущий научный сотрудник 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.

- **Копейна Гелина Сергеевна**, кандидат биологических наук (03.01.03. Молекулярная биология), ведущий научный сотрудник лаборатории исследования механизмов апоптоза Факультета фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», старший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской Академии Наук».

дали положительные отзывы о диссертации.

Соискатель имеет 13 опубликованных работ, 5 статей и 8 тезисов докладов, все по теме диссертации. Из них 5 работ опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ и 8 тезисах докладов на научных конференциях России и зарубежных стран. 11 работ опубликованы в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus и Web of Science. Общий объем публикаций – 6,6 п.л. Авторский вклад - 81 %.

Наиболее значимые публикации:

1. Hasan Aseel Ali, Kalinina Elena, Nuzhina Julia, Volodina Yulia, Shtil Alexander, and Tatarskiy Victor. Potentiation of Cisplatin Cytotoxicity in Resistant Ovarian Cancer SKOV3/Cisplatin Cells by Quercetin Pre-Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023, 24, 10960.
2. Hasan Aseel Ali, Tatarskiy Victor and Kalinina Elena. Synthetic Pathways and the Therapeutic Potential of Quercetin and Curcumin. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(22):14413.
3. Hasan Aseel Ali, Kalinina Elena, Tatarskiy Victor and Shtil Alexander. The Thioredoxin System of Mammalian Cells and Its Modulators. *Biomedicines*. 2022, 10, 1757.
4. Hasan Aseel Ali, Kalinina Elena, Tatarskiy Victor, Volodina Yulia, Petrova Albina, Novichkova Maria, Zhdanov Dmitry and Shtil Alexander. Suppression of the Antioxidant System and PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway in Cisplatin-Resistant Cancer Cells by Quercetin. *Bull Exp Biol Med* 173, 760–764 (2022).
5. Kalinina Elena, Hasan Aseel Ali, Tatarskiy Victor, Volodina Yulia, Petrova Albina, Novichkova Maria, Zhdanov Dmitry, Nurmuradov Nurmurad, Chernov Nikolai N, and Shtil Alexander. Suppression of PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway and Antioxidant System and Reversal of Cancer Cells Resistance to Cisplatin under the Effect of Curcumin. *Bull Exp Biol Med*. 2022;173(3):371-375.
6. Kalinina Elena V., Hasan Aseel Ali, Tatarskiy Victor, Petrova Albina, Novichkova Maria, Nurmuradov Nurmurad, Shtil Alexander. Trx/TrxR system in redox-dependent regulation of cisplatin resistance in cancer cells. *Free Radical Biology and Medicine* 2023; 201:55-56.

7. Elena Kalinina, Aseel Ali Hasan, Albina Petrova, Dmitry Zhdanov, Jing Feng, Maria Novichkova, Nurmurad Nurmuradov, Victor Tatarskiy, Alexander Shtil, Nikolai N. Chernov. Quercetin facilitates cell chemosensitivity in cisplatin resistant cancer cells through inhibition of Trx/TrxT/Prx system and PI3K/Akt/mTOR signaling. //Free Radical Biology and Medicine, 2021, Vol. 177, Suppl. 1, P. S111-S112.

В опубликованных статьях представлены результаты, впервые продемонстрировавшие повышение чувствительности резистентных клеток аденокарциномы яичника человека линии SKOV-3 к цисплатину, вызываемое куркумином и кверцетином, связанное с подавлением экспрессии генов ферментов Trx/TrxR системы – изоформ тиоредоксина (*TRX1*, *TRX2*) и тиоредоксинредуктазы (*TRXDR1*, *TRXDR2*), контролирующей клеточный редокс-статус. Также, в статьях описан впервые исследованный редокс-зависимый механизм модуляции устойчивости клеток аденокарциномы яичника человека линии SKOV-3 к цисплатину. В одной из статей показано, что комбинированное воздействие кверцетина и цисплатина усиливает генерацию активных форм кислорода в резистентных клетках аденокарциномы яичника человека SKOV-3/CDDP и инициирует митохондриальный апоптоз путем активации расщепления каспаз 9, 7, 3 и PARP и подавления фосфорилирования белков сигнального пути mTOR/STAT3. Установленная эффективность воздействия куркумина и кверцетина, понижающая лекарственную устойчивость клеток аденокарциномы яичника человека линии SKOV-3, позволяет использовать эти полифенолы в дальнейших исследованиях для разработки новых схем химиотерапии

На автореферат диссертации поступили **4** положительных, не содержащих критических замечаний отзывов:

- **Абаленихина Юлия Владимировна**, (РФ) доктор медицинских наук (Специальность 1.5.4. Биохимия), профессор кафедры биологической химии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ, г. Рязань.

Отзыв на автореферат положительный, замечаний не имеется.

- **Фетисов Т.И.** (РФ) кандидат медицинских наук, научный сотрудник НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва.

Отзыв на автореферат положительный, замечаний нет.

- **Шипелин Владимир Александрович**, (РФ) кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Лаборатории пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», г. Москва.

Отзыв на автореферат положительный, замечаний нет.

- **Абилев Серикбай Керимович**, (РФ) профессор, доктор биологических наук, главный научный сотрудник Лаборатории экологической генетики ФГБУН «Институт общей генетики имени Н.И. Вавилова Российской Академии Наук», г. Москва.

Отзыв на автореферат положительный, замечаний нет.

Обоснование выбора официальных оппонентов диссертационным советом

Выбор официальных оппонентов обоснован их высокой квалификацией, наличием научных трудов и публикаций, соответствующих теме оппонируемой диссертационной работы.

Оппоненты по специальности 1.5.4. Биохимия:

1. **Киямова Рамзия Галлямовна**, доктор биологических наук, (03.01.03. Молекулярная биология), заведующая кафедрой биохимии, биотехнологии и фармакологии Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Министерства высшего образования и науки РФ.

Основные публикации оппонента по тематике диссертационного исследования:

1. Boichuk S, Dunaev P, Skripova V, Galembikova A, Bikinieva F, Shagimardanova E, Gazizova G, Deviatiiarov R, Valeeva E, Mikheeva E, Vasilyeva M, Kopnin P, Strelnikov V, Kiyamova R. Unraveling the Mechanisms of Sensitivity to Anti-FGF Therapies in Imatinib-Resistant Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) Lacking Secondary *KIT* Mutations. *Cancers* (Basel). 2023 Nov 9;15(22):5354. doi: 10.3390/cancers15225354. PMID: 38001614; PMCID: PMC10670741.
2. Vlasenkova R, Konysheva D, Nurgalieva A, Kiyamova R. Characterization of Cancer/Testis Antigens as Prognostic Markers of Ovarian Cancer. *Diagnostics* (Basel). 2023;13(19):3092. doi: 10.3390/diagnostics13193092. PMID: 37835834; PMCID: PMC10572515.
3. Bulatova L, Savenkova D, Nurgalieva A, Reshetnikova D, Timonina A, Skripova V, Bogdanov M, Kiyamova R. Toward a Topology-Based Therapeutic Design of Membrane Proteins: Validation of NaPi2b Topology in Live Ovarian Cancer Cells. *Front Mol Biosci*. 2022, 15;9:895911. doi: 10.3389/fmolb.2022.895911. PMID: 35911971; PMCID: PMC9335355.
4. Skripova V, Vlasenkova R, Zhou Y, Astsaturov I, Kiyamova R. Identification of New Regulators of Pancreatic Cancer Cell Sensitivity to Oxaliplatin and Cisplatin. *Molecules*. 2022;27(4):1289. doi: 10.3390/molecules27041289. PMID: 35209078; PMCID: PMC8875979.
5. Vlasenkova R, Nurgalieva A, Akberova N, Bogdanov M, Kiyamova R. Characterization of *SLC34A2* as a Potential Prognostic Marker of Oncological Diseases. *Biomolecules*. 2021;11(12):1878. doi: 10.3390/biom11121878. PMID: 34944522; PMCID: PMC8699446.

2. **Шаройко Владимир Владимирович**, доктор биологических наук, (03.01.04. Биохимия), профессор кафедры общей и биоорганической химии, ведущий научный сотрудник лаборатории биомедицинского материаловедения Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ Российской Федерации.

Основные публикации оппонента по тематике диссертационного исследования:

1. Malkova AM, Gubal AR, Petrova AL, Voronov E, Apte RN, Semenov KN, Sharoyko VV. Pathogenetic role and clinical significance of interleukin-1 β in cancer. *Immunology*. 2023;168(2):203-216. doi: 10.1111/imm.13486. Epub 2022 May 7. PMID: 35462425.
2. Zabegina L, Zyatchin I, Kniazeva M, Shalaev A, Berkut M, Sharoyko V, Mikhailovskii V, Kondratov K, Reva S, Nosov A, Malek A. Diagnosis of Prostate Cancer through the Multi-Ligand Binding of Prostate-Derived Extracellular Vesicles and miRNA Analysis. *Life* (Basel). 2023;13(4):885. doi: 10.3390/life13040885. PMID: 37109414; PMCID: PMC10141197.3.
3. Bogdanova E, Sadykov A, Ivanova G, Zubina I, Beresneva O, Semenova N, Galkina O, Parastaeva M, Sharoyko V, Dobronravov V. Mild Chronic Kidney Disease Associated with Low Bone Formation and Decrease in Phosphate Transporters and Signaling Pathways Gene

Expression. *Int J Mol Sci.* 2023;24(8): 7270. doi: 10.3390/ijms24087270. PMID: 37108433; PMCID: PMC10138582.

4. Sharoyko V.V., Berdichevsky GM, Vasina LV, Shemchuk OS, Maystrenko DN, Molchanov OE, Abdelhalim AOE, Nashchekin AV, Nerukh DA, Tochilnikov GV, Murin IV, Semenov KN. Covalent conjugates based on nanodiamonds with doxorubicin and a cytostatic drug from the group of 1,3,5-triazines: Synthesis, biocompatibility and biological activity. *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* 2023;1867(9):130384. doi: 10.1016/j.bbagen.2023.130384. Epub 2023 May 19. PMID: 37209777.

5. Kalinin S, Malkova A, Sharonova T, Sharoyko V., Bunev A, Supuran CT, Krasavin M. Carbonic Anhydrase IX Inhibitors as Candidates for Combination Therapy of Solid Tumors. *Int J Mol Sci.* 2021;22(24):13405. doi: 10.3390/ijms222413405. PMID: 34948200; PMCID: PMC8705727.

Оппонент по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия:

- 3. Копейна Гелина Сергеевна**, кандидат биологических наук (03.01.03. Молекулярная биология), ведущий научный сотрудник лаборатории исследования механизмов апоптоза Факультета фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», старший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской АН».

Основные публикации оппонента по тематике диссертационного исследования:

1. Zamaraev AV, Volik PI, Nilov DK, Turkina MV, Egorshina AY, Gorbunova AS, Iarovenko SI, Zhivotovsky B, Kopeina GS. Requirement for Serine-384 in Caspase-2 processing and activity. *Cell Death Dis.* 2020;11(10):825. doi: 10.1038/s41419-020-03023-6. PMID: 33011746; PMCID: PMC7532978.
2. Zamaraev AV, Egorshina AY, Lavrik IN, Zhivotovsky BD, Kopeina GS. Isolation of High-Molecular-Weight Activation Complexes of Initiator Caspases in DNA Damage. *Bull Exp Biol Med.* 2019;168(1):132-140. doi: 10.1007/s10517-019-04663-1. PMID: 31758380.
3. Streletskaya AY, Senichkin VV, Prikazchikova TA, Zatsepin TS, Zhivotovsky B, Kopeina GS. Upregulation of Mcl-1S Causes Cell-Cycle Perturbations and DNA Damage Accumulation. *Front Cell Dev Biol.* 2020; 8:543066. doi: 10.3389/fcell.2020.543066. PMID: 33072738; PMCID: PMC7544834.
4. Prokhorova EA, Egorshina AY, Zhivotovsky B, Kopeina GS. The DNA-damage response and nuclear events as regulators of nonapoptotic forms of cell death. *Oncogene.* 2020;39(1):1-16. doi: 10.1038/s41388-019-0980-6. PMID: 31462710.
5. Pervushin NV, Senichkin VV, Kapusta AA, Gorbunova AS, Kaminsky VO, Zhivotovsky B, Kopeina GS. Nutrient Deprivation Promotes MCL-1 Degradation in an Autophagy-Independent Manner. *Biochemistry (Mosc).* 2020;85(10):1235-1244. doi: 10.1134/S0006297920100119. PMID: 33202208.
6. Gorbunova AS, Zamaraev AV, Yaprlyntseva MA, Kovaleva OV, Tchekina EM, Turkina MV, Zhivotovsky B, Kopeina GS. Prognostic signature based on mitochondria quality control proteins for the prediction of lung adenocarcinoma patient's survival. *Cell Death Discov.* 2023;9(1):352. doi: 10.1038/s41420-023-01649-x. PMID: 37749074; PMCID: PMC10519931.
7. Gorbunova AS, Kopeina GS, Zhivotovsky B. A Balance between Autophagy and Other Cell Death Modalities in Cancer. *Methods Mol Biol.* 2022; 2445:3-24. doi: 10.1007/978-1-0716-2071-7_1. PMID: 34972982.

8. Zamaraev AV, Volik PI, Sukhikh GT, Kopeina GS, Zhivotovsky B. Long non-coding RNAs: A view to kill ovarian cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2021;1876(1): 188584. doi: 10.1016/j.bbcan.2021.188584. PMID: 34157315.

Диссертационный совет ПДС 0300.025 отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований решена актуальная задача биохимии и онкологии, заключающаяся в изучении влияния куркумина и кверцетина на тиоредоксин-зависимую систему и устойчивость опухолевых клеток к цисплатину.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

– что впервые показано уменьшение резистентности клеток аденокарциномы яичника человека линии SKOV-3 к цисплатину, вызываемое куркумином и кверцетином, обусловленное подавлением экспрессии генов ферментов Trx/TrxR системы – изоформ тиоредоксина (*TRX1*, *TRX2*) и тиоредоксинредуктазы (*TRXDR1*, *TRXDR2*), контролирующей клеточный редокс-статус;

- впервые исследован редокс-зависимый механизм модуляции устойчивости клеток аденокарциномы яичника человека линии 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 расщепления каспаз 9, 7, 3 и PARP и подавления фосфорилирования белков сигнального пути mTOR/STAT3;

Результаты исследования имеют теоретическую и практическую значимость,

- позволяя расширить представление о роли Trx/TrxR системы в редокс-зависимых механизмах формирования лекарственной устойчивости опухолевых клеток, о модулирующем действии необратимых ингибиторов TrxR – куркумина и кверцетина на антиоксидантный статус и сигнальные пути PI3K/AKT/mTOR, mTOR/STAT3, о роли в этом процессе Trx/TrxR системы;

- полученные в работе результаты могут быть использованы при последующем изучении значения редокс-зависимой регуляции в механизмах гибели опухолевых клеток, а установленная эффективность куркумина и кверцетина, уменьшающих лекарственную устойчивость клеток аденокарциномы яичника человека линии SKOV-3, позволяет использовать эти полифенолы.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

- работа выполнена с использованием современных методов биохимии, молекулярной биологии и онкологии;
- выбор методологии обоснован и полностью представлен в тексте работы;
- в работе использованы современные методики сбора материала и статистической обработки полученных результатов исследования.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии и в последовательном выполнении всех этапов диссертационной работы. Автором самостоятельно проведены: аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, планирование, подготовка и проведение всех экспериментов. Автором проведена систематизация, анализ и статистическая обработка полученных данных, подготовлены к публикации материалы по теме диссертации, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Заключение диссертационного совета подготовлено председателем экспертной комиссии, доктором биологических наук, Лукашевой Еленой Васильевной, профессором кафедры биохимии имени академика Т.Т. Берёзова Медицинского института РУДН имени Патриса Лумумбы. Членами экспертной комиссии: доктором биологических наук, Кирсановым Кириллом Игоревичем, заведующим лабораторией канцерогенных веществ Отдела химического канцерогенеза НИИ Канцерогенеза, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Минздрава России; Лесовой Екатериной Андреевной, доктором биологических наук, старшим научным сотрудником группы природных канцерогенов Отдела химического канцерогенеза НИИ Канцерогенеза, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

На заседании 7 марта 2024 г. диссертационный совет ПДС 0300.025 принял решение присудить Хасан Асиль Али Шехадех ученую степень - кандидата биологических наук по специальностям: 1.5.4. Биохимия и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве **11** человек, из них **7** докторов наук по специальности 1.5.4. Биохимия и **4** докторов наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из **15** человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – **11** против 0, недействительных бюллетеней 0.

Председательствующий на заседании ПДС 0300.025

В.С. Покровский

Ученый секретарь
диссертационного совета ПДС 0300.025

Е.В. Лукашева

7 марта 2024 г.

