

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации ЛАТЫШЕВОЙ Александры Степановны «ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ ОКСАЗОЛИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АНДРОСТ-16-ЕНА И 21-НОРПРЕГН-17(20)-ЕНА», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. – биохимия

Гибридные молекулы, объединяющие в своей структуре стероидный фрагмент и азотсодержащий гетероцикл, привлекают внимание биохимиков как потенциальные агенты для терапии гормон-зависимых онкологических заболеваний, в первую очередь – для лечения поздних стадий рака предстательной железы. Поиск новых азотсодержащих гибридов, изучение молекулярных механизмов, лежащих в основе противоопухолевой активности этих соединений и исследование возможности их применения в качестве потенциальных противораковых препаратов является важной научной проблемой, имеющей и теоретическое и практическое значение. В связи с этим, актуальность диссертационной работы А.С. Латышевой не вызывает сомнения.

Автореферат свидетельствует, что диссертация написана по традиционному плану; что цель и задачи работы сформулированы четко и конкретно; что использованные в работе методы адекватны поставленным задачам; что в работе получены новые интересные и практически полезные результаты. Описание полученных результатов представлено в виде четырех глав, каждая из которых представляет собой решение одной из поставленных в работе задач.

В первой главе проанализирована антипролиферативная активность 38 новых азотсодержащих стероидных гибридов; найдена корреляция структура-активность; выбраны наиболее перспективные соединения для проведения дальнейших экспериментов – оксазолиновые производные 21-норпрегн-17(20)-ена и андрост-16-ена (190 и 217).

Во второй главе продемонстрировано, что оксазолины 190 и 217 эффективно ингибируют активность CYP17A1 (ключевого фермента биосинтеза андрогенов). Модели фермент-ингибиторных комплексов CYP17A1-190 и CYP17A1-217 (построенные методами молекулярного докинга и молекулярной динамики), указывают на существенные различия в структуре этих комплексов.

В третьей главе проведено сравнение эффектов оксазолинов 190, 217 и абиратерона на жизнеспособность и апоптоз гормон-независимых клеток карциномы простаты PC-3 и DU-145 в различных условиях. Оксазолины 190 и 217 оказались более сильными цитотоксическими и про-апоптотическими агентами чем абиратерон. Полученные данные

позволили предположить, что основной причиной цитотоксичности оксазолинов 190 и 217 является их проапоптотический эффект.

В четвертой главе проведено сравнение оксазолина 190 и абиратерона в экспериментах *in vivo*. При пероральном введении мышам оксазолин 190 характеризовался более высокой биодоступностью по сравнению с абиратероном (более чем в 20 раз); снижал уровень тестостерона не менее эффективно, чем абиратерон; подавлял рост привитой опухоли (ксенографтов) в условиях, когда абиратерон оказался неэффективным.

Автореферат свидетельствует, что А.С. Латышева выполнила оригинальную научную работу, в которой получены новые интересные и практически полезные результаты. Работа проведена на высоком теоретическом, экспериментальном и методическом уровне; выводы полностью обоснованы. По результатам работы опубликовано 14 статей в ведущих отечественных и международных научных журналах и сделано 10 сообщений на всероссийских и международных научных конференциях.

Считаю, что диссертация А.С. Латышевой «Исследование противоопухолевой активности оксазолиновых производных андрост-16-ена и 21-норпрегн-17(20)-ена» является законченным научно-исследовательским трудом, выполненным автором самостоятельно, содержит решение новой задачи в области биохимии, и по актуальности, новизне и научно-практической значимости в полной мере отвечает требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года в редакции Постановления от 01.10.2018 с изменениями от 20.03.2021 №426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а автор несомненно заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. – биохимия

Кандидат биологических наук,
ведущий научный сотрудник
лаборатории генной инженерии
НИИЭК им. ак. В.Н. Смирнова
ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России

«25» апреля 2024

Скамров Андрей Викторович

121552, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а.
Федеральное государственное бюджетное учреждение Национальный медицинский
исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова Министерства
здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова») <https://cardioweb.ru> Телефон: +7 (495) 150-44-19, 8-800-707-
44-19. Адрес электронной почты: info@cardioweb.ru

Подпись Скамрова А.В. заверяю
Доктор медицинских наук,
Ученый секретарь НИИЭК им. ак. В.Н. Смирнова,
ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России



Плеханова Ольга Сергеевна