

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

Поиск новых противоопухолевых агентов, исследование их биологической активности, фармакологического потенциала, а также разработка на этой основе противораковых лекарственных препаратов – важнейшая проблема современной биомедицины. Стероидные производные, модифицированные введением азотсодержащих гетероциклов, эффективно подавляют биосинтез андрогенов, активность андрогенового рецептора, регулируют сигнальные пути клетки, ответственные за пролиферацию и онкогенез. Азотсодержащие стероидные производные являются перспективными кандидатами для разработки новых препаратов для лечения рака предстательной железы. Очевидно, что поиск и исследование новых активных и специфичных противоопухолевых агентов в ряду азотсодержащих стероидных производных является актуальной и важной научной и практической задачей. Решению этой задачи и посвящена диссертационная работа А.С. Латышевой.

Цель и задачи работы сформулированы точно и ясно. В работе получены новые важные и интересные результаты.

Скрининг антипролиферативной активности серии новых азотсодержащих производных прегнана и андростана, используя в качестве модели клетки карциномы простаты, позволил установить корреляцию структура – активность и выбрать наиболее перспективные кандидаты для проведения дальнейших исследований – оксазолиновые производные 21-норпрегн-17(20)-ена и андрост-16-ена (**190** и **217**)

Оксазолины **190** и **217** оказались эффективными ингибиторами 17 α -гидроксилазы-17/20-лиазы (CYP17A1) – ключевого фермента биосинтеза андрогенов; молекулярные модели фермент-ингибиторных комплексов CYP17A1-**190** и CYP17A1-**217** показали существенные различия в их структуре.

В клетках карциномы простаты PC-3 оксазолины **190** и **217** стимулировали апоптоз и вызывали деградацию ДНК; в клетках карциномы простаты DU-145 оксазолин **190** активировал каспазы 3 и 7, сигнальные пути MAPK и PI3K/Akt, снижал концентрацию активного Bcl-2. Антипролиферативная и проапоптотическая активность оксазолинов **190** и **217** превышала активность абиратерона (известного стероидного противоопухолевого агента).

При пероральном введении мышам биодоступность оксазолина **190** превышала биодоступность абиратерона более чем в 20 раз; при пероральном введении мышам оксазолин **190** снижал уровень тестостерона и подавлял рост ксенографтов (полученных подкожным введением клеток DU-145 и 22Rv1).

Диссертация А.С. Латышевой представляет собой интересную и оригинальную самостоятельную работу, выполненную на высоком теоретическом, экспериментальном и методическом уровне. В работе использованы современные биохимические и аналитические методы; полученные результаты не вызывают сомнения; обсуждение результатов проведено с привлечением современных литературных источников; 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.

Автореферат написан логично, не содержит опечаток и лабораторного жаргона, аккуратно оформлен. К недостаткам можно отнести расплывчатость формулировки 4-й задачи. Следовало бы раскрыть, какие эксперименты на мышах планировалось поставить.

По моему мнению, 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 - А.С. Латышева несомненно заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности **1.5.1 - биохимия**

Зав. отделом Клеточной биологии,
зам. директора Института белка РАН
кандидат биологических наук
тел: 8-499-135 2147 e-mail:
Федеральное государственное бюджетное учреждение
науки «Институт белка» Российской академии наук
Адрес: 142290 Московская область, г. Пушкино ул. Институтская, 4
Тел: +7 (495) 514-02-18
E-mail: protres@vega.protres.ru; minin@vega.protres.ru



А. А. Минин
Минин Александр Александрович

24.04.2022.