

## 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

Диссертационная работа А.С. Латышевой посвящена изучению биологической активности и оценке фармакологического потенциала новых азотсодержащих стероидных производных. В настоящее время известно, что некоторые азотсодержащие стероидные производные способны подавлять биосинтез андрогенов, активность андрогенового рецептора и развитие рака предстательной железы. Однако, только одно из соединений этого ряда – абиратерон – внедрено в клиническую практику. Очевидно, что поиск новых более активных и специфичных стероидных противоопухолевых агентов, а также их изучение в качестве потенциальных противораковых препаратов является важной научной и практической задачей. Таким образом, актуальность темы исследования не вызывает сомнения, а цель и задачи диссертационной работы сформулированы четко и ясно.

Работа А.С. Латышевой выполнена на высоком теоретическом и экспериментальном уровне с использованием современных биохимических, аналитических и инструментальных методов исследования стероидов, методов проведения экспериментов в культуре клеток и *in vivo*, а также методов построения компьютерных моделей. Все эксперименты проведены на высоком методическом уровне, что доказывает достоверность полученных результатов.

В работе А.С. Латышевой получены новые важные и интересные результаты. Автором был проведен скрининг антипролиферативной активности большой серии новых азотсодержащих стероидных производных и установлена корреляция структура – активность в ряду исследованных соединений. Выявлены два новых соединения с высоким фармакологическим потенциалом – оксазолиновые производные прегнана и андростана **190** и **217**. Выбранные кандидаты – оксазолины **190** и **217** – эффективно ингибировали активность 17 $\alpha$ -гидроксилазы-17/20-лиазы (CYP17A1); подавляли пролиферацию, стимулировали апоптоз и вызывали деградацию ДНК в клетках карциномы простаты. В проведенных экспериментах антипролиферативная и проапоптотическая активность оксазолинов **190** и **217** была существенно выше, чем у абиратерона. В экспериментах *in vivo* оксазолин **190** обладал высокой биодоступностью и приемлимыми фармакокинетическими характеристиками; снижал уровень тестостерона и подавлял рост ксенографтов у мышей. Таким образом, в работе продемонстрировано, что оксазолины **190** и **217** являются перспективными кандидатами для разработки новых противораковых препаратов.

Диссертационная работа А.С. Латышевой выполнялась в рамках Государственной Программы фундаментальных исследований и при поддержке РНФ, РФФИ и МИНОБРНАУКИ РФ. Выводы работы 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 хорошим литературным языком, аккуратно оформлен, опечаток не содержит.

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

Заведующий лабораторией  
физиологии рецепторов и сигнальных систем  
Института биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН,  
профессор, д.б.н.

Авдонин Павел Владимирович

26.04.2024г.

Подпись Авдонова П.В. заверяю  
Ученый секретарь ИБР РАН  
К.б.н., доцент



Хабарова Марина Юрьевна

Федеральное государственное учреждение науки «Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова Российской академии наук».

Адрес: 119334, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 26.

Тел.: +7 (499) 135-33-22, e-mail: info@idbras.ru, сайт: http://idbras.ru