

## **ОТЗЫВ**

**на автореферат диссертации Первушина Николая Викторовича  
«Механизмы приобретенной устойчивости опухолевых клеток к  
антагонистам Mcl-1 и MDM2 и способы ее преодоления»,  
представленной на соискание ученой степени кандидата биологических  
наук по специальностям 1.5.22 Клеточная биология, 1.5.4 Биохимия.**

Несмотря на значительное повышение эффективности лечения онкологических заболеваний в настоящее время, развитие множественной лекарственной устойчивости (MDR) остается одной из основных проблем химиотерапии. MDR определяют как устойчивость опухолевых клеток к широкому спектру противоопухолевых препаратов с различными механизмами действия. Такая устойчивость может быть врожденной или приобретенной в ходе химиотерапии, а также возможно ее развитие при рецидиве. Развитие MDR представляет собой сложный многофакторный процесс, задействующий различные механизмы как для врожденной, так и для приобретенной устойчивости. К основным механизмам развития MDR относятся: 1) гиперэкспрессия специфических белков-транспортеров MDR; 2) нарушения в проапоптотических сигнальных каскадах; 3) индукция аутофагии 4) изменения метаболизма препарата; 5) изменения в гене/белке-мишени и в системе репарации ДНК; 6) нарушения в окислительно-восстановительном балансе клетки. Однако детальные молекулярные механизмы развития MDR у каждого конкретного пациента подразумевают понимание взаимодействий между конкретными биомаркерами, которые в настоящее время изучены не в полном объеме.

Mcl-1, антиапоптотический белок семейства Bcl-2, и MDM2, ингибитор опухолевого супрессора p53, представляют собой одни из ключевых молекул передачи апоптотических сигналов и реализации программируемой клеточной гибели. На данный момент времени для указанных белков-мишеней описаны

антагонисты, ингибирующие функциональную активность данных белков и индуцирующие в опухолевых клетках апоптоз. Как и для многих препаратов, в том числе таргетных, для антагонистов Mcl-1 и MDM2 описано развитие лекарственной устойчивости, механизмы которой на данный момент изучены мало. Целью диссертационной работы Н.В. Первушина являлось изучение механизмов приобретенной устойчивости опухолевых клеток к действию антагонистов Mcl-1 и MDM2, которые, как было показано в работе, реализуются через антиапоптотические белки Bcl-2/Bcl-xL и мутации в гене TP53. Также в задачи работы входил поиск возможных стратегий преодоления приобретенной лекарственной устойчивости, в частности, использование комбинаций антагонистов антиапоптотических белков, белка MDM2 между собой и с цитостатиками Доксорубицином и Цисплатином. Таким образом, представленная диссертационная работа посвящена решению актуальной задачи современной клеточной биологии, биохимии и экспериментальной онкологии.

Практическое значение работы не вызывает сомнений. Автором получены данные о реализации механизма развития лекарственной устойчивости опухолевых клеток к антагонисту Mcl-1 S63845 за счет повышения экспрессии антиапоптотических белков Bcl-2 и Bcl-xL. Получены данные, свидетельствующие о предикторной роли белков Bax, Bcl-2 и Bcl-xL при определении чувствительности опухолевых клеток к антагонистам Mcl-1: показано, что сниженная продукция белков Bcl-2 и Bcl-xL совместно с повышенной экспрессией Bax является показателем благоприятного прогноза для пациентов с аденокарциномой легкого. Проведено исследование механизма развития устойчивости к антагонисту MDM2, RG7388, и показано, что ключевую роль в данном процессе играет мутация His193Arg в опухолевом супрессоре p53. При исследовании подходов восстановления чувствительности опухолевых клеток применение антагонистов Mcl-1 и MDM2 в комбинации с цитостатиками Доксорубицином и Цисплатином не полностью восстанавливало чувствительность клеток нейробластомы *in vitro*

и *in vivo*. Перспективным подходом представляется описанное в автореферате использование в качестве антагонистов MDM2 производных препарата Nutlin-3a, биологическая активность которых была изучена в ходе различных *in vitro* экспериментов.

Н.В. Первушин использует в представленной работе широкий спектр молекулярно-биологических методов. Необходимо отметить продуманность в выборе адекватных подходов и методов исследования для каждой группы стоящих перед автором задач. Информация изложена четко, логически последовательно и соответствует выбранной теме и содержанию диссертации.

Автореферат соответствует содержанию диссертации. Полученные соискателем выводы полностью соответствуют цели исследования и поставленным задачам.

Принципиальных замечаний по автореферату нет.

### **Заключение**

Таким образом, исходя из сведений, изложенных в автореферате, диссертация Первушина Николая Викторовича на тему «Механизмы приобретенной устойчивости опухолевых клеток к антагонистам Mcl-1 и MDM2 и способы ее преодоления» отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальностям 1.5.22 Клеточная биология, 1.5.4 Биохимия (по биологическим наукам). Диссертация Первушина Н.В. отвечает критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, а также оформлена согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

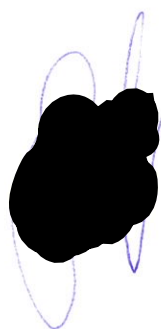
Таким образом, соискатель Первушин Николай Викторович заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 1.5.22 Клеточная биология, 1.5.4 Биохимия.

Доктор биологических наук, доцент,  
старший научный сотрудник  
группы природных канцерогенов отдела химического канцерогенеза  
НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»  
Минздрава России

Лесовая Екатерина Андреевна

Телефон: +7(910)471-41-28

Email: lesovenok@yandex.ru



Подпись Лесовой Е.А. заверяю

Кандидат медицинских наук,  
ученый секретарь  
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»  
Минздрава России

Кубасова Ирина Юрьевна

Адрес: г. Москва, Каширское ш., д. 24, 115522

Телефон: +7(499)324-15-20

Email: kubasova\_i@mail.ru



«31» января 2025 г.