

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.**

Целью диссертационной работы Первушина Н.В. является установление причин, лежащих в основе развития приобретенной лекарственной устойчивости к химиопрепаратам целевого действия — антагонистам белков Mcl-1 и MDM2, а также возможных способов по преодолению данного вида устойчивости. Быстрое развитие лекарственной устойчивости с последующей потерей эффективности препаратов существенным образом осложняет лечение онкологических пациентов и является одной из важнейших проблем современной медицины. В настоящей работе автор изучает особенности действия селективных антагонистов белков Mcl-1 и MDM2. Данные белки за счет различных механизмов контролируют запуск апоптотической гибели, а их специфическое подавление может обеспечивать элиминацию злокачественных клонов. Используемые антагонисты белков Mcl-1 и MDM2 или их производные уже несколько лет активно изучаются в клинических испытаниях. Однако, как и стандартные химиопрепараты-цитостатики, ингибиторы Mcl-1 и MDM2 могут быть неэффективными вследствие развития опухолевыми клетками устойчивости к этим соединениям.

В настоящей работе хочется отметить большое количество поставленных задач, которые последовательно решаются соискателем с применением различных современных методов клеточной и молекулярной биологии и биохимии. Автор не ограничивается работой только с *in vitro* моделями, но и использует в своем исследовании клинический материал пациентов и ксенографтную мышиную модель *in vivo*. Работа выглядит очень логичной, все эксперименты были выполнены в достаточном количестве, их достоверность не

вызывает сомнений. Также хочу отметить, что автор работы имеет 11 публикаций по теме исследования, большинство из которых были опубликованы в высокорейтинговых отечественных и международных журналах.

Соискателем было установлено, что белки семейства Bcl-2 (Bak, Bcl-2, Bcl-xL) играют ключевую роль в ответе опухолевых клеток на ингибирование Mcl-1. Кроме того, белки этого семейства имеют важное прогностическое значение у пациентов с аденокарциномой легкого. Также диссертант Первушин Н.В. наглядно продемонстрировал, что появление в гене *TP53* мутации (His193Arg), которая снижает его транскрипционную активность, не только приводит к развитию у клеток нейробластомы устойчивости к ингибированию MDM2, но и уменьшает противоопухолевую активность химиопрепаратов-цитостатиков (цисплатин и доксорубин) в данной клеточной модели. Таким образом, полученные соискателем результаты имеют как фундаментальное значение, так и могут внести свой вклад в усовершенствование современных стратегий лечения онкологических заболеваний.

Существенных замечаний по автореферату не имею.

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.

Кандидат биологических наук,
ассистент кафедры клеточной биологии и гистологии
Биологического факультета
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова» (ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова)

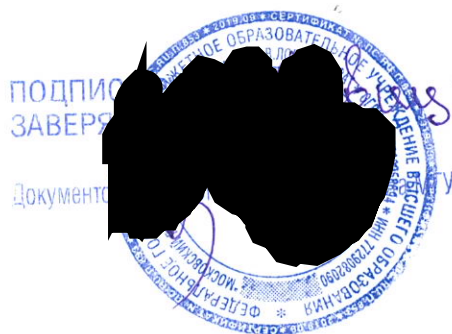
Савицкая Маргарита Анатольевна



Телефон: +79035745621

Email: nakomis@mail.ru

«10» февраля 2025 г.



Савицкой М.А.