

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБУ «РНЦРР»

Минздрава России

доктор медицинских наук

профессор, академик РАН

В. А. Соловьев

«06» 0

2025 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Жидковой Екатерины Михайловны на тему «Молекулярные механизмы действия новых селективных агонистов глюкокортикоидного рецептора на клетки рака молочной железы», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Актуальность темы диссертации

Рак молочной железы (РМЖ) является одной из наиболее часто диагностируемых форм злокачественных новообразований у женщин репродуктивного возраста. Около 20% всех случаев заболевания приходится на долю тройного негативного подтипа. Данный подтип РМЖ характеризуется отсутствием специфических молекулярных мишеней для осуществления таргетной терапии, в связи с чем стандартным подходом является проведение нео- и адьювантной химиотерапии. Для облегчения основных осложнений на фоне химиотерапии (таких как тошнота и рвота, повышенная утомляемость) в стандартной медицинской практике используют глюкокортикоиды (дексаметазон или преднизолон). В свою очередь глюкокортикоиды обладают собственными побочными эффектами, опосредованными трансактивацией глюкокортикоидного рецептора (GR). В частности, существуют данные о том, что применение глюкокортикоидов может провоцировать прогрессию и метастазирование тройного негативного РМЖ. Тема диссертационного исследования Жидковой Екатерины Михайловны является актуальной, поскольку посвящена исследованию препаратов класса селективных агонистов GR (SEGRA) в отношении клеток РМЖ. Соединения данного класса являются лигандами GR, однако, в отличие от глюкокортикоидов, не обладают способностью

стимулировать трансактивацию GR и вызывать опосредованные данным механизмом побочные эффекты. Задачи, поставленные в настоящей диссертационной работе, затрагивают поиск рациональной стратегии использования лигандов GR в терапии различных подтипов РМЖ, а их решение представляется чрезвычайно актуальным, так как способствует переходу к более безопасным и персонализированным видам терапии РМЖ.

Связь темы диссертации с планом основных научных работ

Диссертационная работа Жидковой Екатерины Михайловны «Молекулярные механизмы действия новых селективных агонистов глюкокортикоидного рецептора на клетки рака молочной железы» выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ НИИ канцерогенеза федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Тема диссертационной работы на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия утверждена на заседании ученого совета НИИ канцерогенеза федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации «19» марта 2019 года, протокол № 4.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором диссертационной работы впервые получены данные о средстве нового SEGRA CpдA-03 к GR. В ходе работы также показана высокая химическая стабильность молекулы в различных условиях кислотности и температур инкубации. Впервые *in vitro* на клетках РМЖ продемонстрированы GR-зависимые антипролиферативные эффекты CpдA и CpдA-03, оценена динамика ядерной транслокации и уровень активационного фосфорилирования рецептора глюкокортикоидов при действии CpдA и CpдA-03. Впервые было исследовано действие SEGRA на миграционную активность клеток РМЖ *in vitro* и было показано, что SEGRA, в отличие от стероидного лиганда GR дексаметазона, не стимулируют миграцию клеток РМЖ тройного негативного подтипа. Полученные результаты расширяют представление о возможностях использования нестероидных лигандов GR в терапии РМЖ.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Исследование активности новых веществ класса SEGRA в качестве аналогов глюкокортикоидов позволяет в перспективе разработать менее токсичную схему адьювантной химиотерапии, а также повысить продолжительность и качество жизни пациентов с РМЖ. Разработанные автором исследования протоколы могут быть использованы для оценки эффективности препаратов CpдA и CpдA-03 в лечении других солидных опухолей, при которых применяются глюкокортикоиды. Сравнение эффектов глюкокортикоидов в отношении клеточных линий различных молекулярных подтипов создает основу для развития персонализированного подхода в использовании препаратов данной группы при терапии РМЖ. Данные экспериментов по оценке действия глюкокортикоидов на миграционную активность клеток РМЖ разных молекулярных подтипов, являются подтверждением их роли в усилении метастазирования тройного негативного РМЖ. Эти результаты представляют интерес для клинической онкологии, так как ежегодно в Российской Федерации этот подтип РМЖ выявляется более чем у 20 тыс. женщин, и глюкокортикоиды широко используются в комбинированной химиотерапии. Полученные в ходе выполнения диссертационной работы данные об активности новых препаратов в отношении опухолевых клеток могут быть использованы для повышения эффективности комбинированной химиотерапии пациентов с РМЖ.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные данные и приведенные выводы об изменениях в профиле экспрессии генов и белков в клетках РМЖ при действии исследуемых препаратов позволят определить стратегию по снижению побочных эффектов глюкокортикоидов, применяемых в комбинированной химиотерапии. Также на основании полученных автором данных об активности новых соединений CpдA и CpдA-03 *in vitro* возможна дальнейшая разработка лекарственных препаратов и проведение доклинических исследований их эффективности *in vivo* на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России или других специализированных медицинских учреждений. Разработанные экспериментальные клеточные модели РМЖ внедрены в планы научно-исследовательских работ НИИ канцерогенеза «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Личный вклад автора

Теоретическая и экспериментальная часть работы выполнены автором лично. Автор принимал непосредственное участие в разработке дизайна экспериментов, обработке и

обобщении полученных данных, их интерпретации и сопоставлении с литературными данными. Автор участвовал в подготовке и написании статей по теме диссертационного исследования, а также в представлении результатов на научных мероприятиях. Текст и оформление диссертации также выполнены автором лично.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа Жидковой Е.М. написана по традиционному плану, изложена на 140 страницах печатного текста и состоит из введения, четырех основных глав («Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты» и «Обсуждение результатов»), заключения, выводов, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы. Работа проиллюстрирована 6 таблицами и 32 рисунками.

Во введении описывается актуальность и новизна тематики исследования, а также кратко излагается современное состояние проблемы. В данном разделе автор формулирует цели и задачи исследования, положения, выносимые на защиту, а также обозначает теоретическую и практическую значимость работы, описывает использованные материалы и методы. В заключение данного раздела приводятся сведения о степени достоверности, апробации результатов, публикациях по теме диссертации.

Глава «Обзор литературы» хорошо структурирована, дает читателю представление о современном состоянии проблемы. Автором проведен тщательный анализ литературы по теме диссертации, представлены данные, подтверждающие актуальность выбранной тематики исследования. В главе приведена информация о месте РМЖ в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в России, указаны основные риски развития РМЖ. Подробно описаны молекулярные аспекты патогенеза РМЖ: представлена полная характеристика молекулярных подтипов заболевания, описаны нарушения сигнальных путей в трансформированных клетках, молекулярные механизмы метастазирования и роль активации аутофагии в развитии химиорезистентности опухолей. В следующих разделах главы подробно описаны механизмы действия глюкокортикоидов, участие GR в регуляции сигнальных путей в клетках, а также побочные эффекты глюкокортикоидов, в частности, их влияние на прогрессию РМЖ. В завершении главы автор приводит информацию о современных подходах к снижению побочных эффектов глюкокортикоидов и приводит информацию о состоянии исследований препаратов класса SEGRA. В заключении к обзору литературы автор обобщает приведенные литературные данные и подводит к необходимости и актуальности проведенного исследования, целью которого явилось проведение сравнительного анализа молекулярных механизмов влияния глюкокортикоидов и SEGRA CpdA и CpdA-03 на клетки РМЖ различных молекулярных подтипов.

Глава написана хорошим литературным языком, а приводимые данные дополнены наглядными схемами и таблицами.

В главе «Материалы и методы» подробно описаны экспериментальные модели и методические подходы, использованные в работе. В исследовании представлен широкий спектр современных клеточных, молекулярно-биологических, а также физико-химических методов, включая создание линий клеток с нокаутом целевых генов, радиолигандные методы оценки аффинности и др. В завершении данной главы автор подробно описывает статистические методы, использованные для обработки результатов экспериментов.

В главе «Результаты» автор последовательно описывает результаты проделанной работы. Данный раздел хорошо структурирован, результаты представлены в таблицах, диаграммах и схемах с подробным описанием. Подрисуночные подписи и закрывающие каждый подраздел краткие выводы позволяют оценить логику экспериментальной работы и соответствие ее поставленным задачам. Глава включает 5 параграфов описывающих, соответственно, аффинность исследуемых молекул с целевым рецептором, их стабильность, антипролиферативные эффекты, а также оценку их трасактивационного и трансрепрессорного потенциала. В 5 параграфе подробно описаны результаты действия исследуемых молекул на миграцию и клеток РМЖ и действие лигандов GR на целевые межклеточные контакты и экспрессию генов, регуляторов межклеточной адгезии.

Глава 4 «Обсуждение результатов» посвящена подробной интерпретации полученных результатов и их сравнению с литературными данными. Проведенный в главе анализ и сопоставление собственных экспериментов и работ других авторов свидетельствует о высокой степени актуальности данного исследования и новизны полученных автором результатов.

В главе «Заключение» автор кратко суммирует полученные результаты и обозначает перспективы их практического и теоретического использования.

Диссертационная работа содержит 7 выводов, обобщающих полученные данные и соответствующих поставленным задачам.

Список литературы представлен 417 статьями в отечественных и зарубежных рецензируемых изданиях, в том числе, автор цитирует большое число работ, опубликованных за последние 5 лет.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертационной работы.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе и вопросов к автору нет.

Заключение

Диссертационная работа Жидковой Екатерины Михайловны «Молекулярные механизмы действия новых селективных агонистов глюкокортикоидного рецептора на клетки рака молочной железы» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение научной задачи по разработке подходов для повышения эффективности комбинированной химиотерапии пациентов с РМЖ, имеющей важное значение для фундаментальной и практической онкологии. Диссертационная работа соответствует всем требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335, от 20 марта 2021 г. №426, от 11 сентября 2021 г. №1539, от 26 октября 2023 г. №1786, от 25 января 2024 г. №62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Отзыв обсужден и одобрен на научном семинаре отдела молекулярной биологии и экспериментальной терапии опухолей федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации «16» января 2025 года, протокол № 01/25.

Заведующий научно-исследовательским
отделом молекулярной биологии
и экспериментальной терапии опухолей
ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России
профессор, доктор медицинских наук (14.01.12. Онкология)



Боженко Владимир Константинович

Подпись д.м.н. В.К. Боженко «заверяю»

Ученый секретарь
ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России
доктор медицинских наук,
профессор




*Цаллагова Земфира Сергеевна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86.
Тел +7 (495) 333-91-20, mailbox@rncrr.ru, www.rncrr.ru