ОТЗЫВ

НА АВТОРЕФЕРАТ
ЧЕРНОРЫЖ ЯНЫ ЮРЬЕВНЫ НА ТЕМУ: «УСТОЙЧИВОСТЬ И ВОССТАНОВЛЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК, ИНИЦИРОВАННЫХ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСОМ ЧЕЛОВЕКА, ДЕЙСТВИЮ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО АНТИБИОТИКА ДОКСОРИБИЦИНА», ПРЕДСТАВЛЕННУЮ НА СОИСКАНИЕ УЧЕННОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ
03.02.02 - ВИРУСОЛОГИЯ

Актуальность. Устойчивый рост заболеваемости и смертности практически всех групп населения от злокачественных новообразований (ЗНО) на фоне снижения фармакотерапевтической эффективности применяемых противоопухолевых препаратов определяет актуальность научных исследований, посвященных данной проблеме.

По данным научной литературы одна из причин снижения терапевтического эффекта противоопухолевых препаратов это запуск антиаппоптозной программы в опухолевых клетках пораженных цитомегаловирусом (ЦМВ).

Последний широко распространен в человеческой популяции, о чем свидетельствуют данные об обнаружении антител к ЦМВ у 40%-95% жителей в разных регионах мира (Griffiths P. et al., 2013), и в латентной форме может присутствовать в организме пожизненно, реактивироваться под действием многочисленных внутренних и внешних факторов (Sinclair J. et al., 2013).

Способность к реактивации ЦМВ особенно опасна для беременных женщин и новорожденных детей, а также для ВИЧ-инфицированных пациентов и лиц после трансплантации органов и тканей.

Также относительно недавно была выявлена возможность реактивации латентного ЦМВ в клетках злокачественной гематологической опухоли — ТНР-1 (Arcangeletti M.C. et al., 2016), приводящий к возникновению устойчивости к антибиотикам, среди которых широко применяется противоопухолевый препарат доксорubicин (ДОКС).

В связи с изложенным, предпринятое автором попытка изучить влияние ЦМВ на устойчивость и на восстановление чувствительности опухолевых клеток к препарату ДОКС, оценить роль транскрипционных
факторов E2F1 и изоформ белка p73 в формировании резистентности к антибиотику, а также определить вклад молекулярного пути PI3K/Akt/mTOR и биогенных полiamинов в поддержании устойчивости к ДОКС представляется актуальным, практически важным и принципиально новым научным направлением.

Я.Ю. Чернорыж получила очень ценные в научно-практическом плане результаты, позволяющие уменьшить концентрации ДОКС с ингибиторами метаболизма полiamинов и пути mTOR в 2-4 раза при сохранении эффективности восстановления чувствительности клеток THP-1 к антибиотику. Комбинированное применение ДОКС и ингибитора катаболизма полiamинов MDL72.527, а также сочетанное использование ДОКС с ингибиторами PI3K и mTOR, как указывает автор, действительно представляют новую стратегию при лечении лейкемии у ЦМВ инфицированных и неинфицированных пациентов.

Помимо прогнозирования развития болезни и облегчения выбора оптимальных терапевтических стратегий для людей со злокачественными заболеваниями системы крови, сочетание вышеназванных препаратов дает возможность оптимизировать индивидуальный подход при лечении опухолей, что вносит определенный вклад в улучшении качества жизни пациента. Это стало возможным благодаря существенному - от 2 до 4 раз уменьшению токсикологической нагрузки от препаратов, традиционно использующихся в лечении пациентов с ЗНО.

Новая исследования Автором получены практически важные и принципиально новые факты, среди которых устойчивость гемопоэтических опухолевых клеток THP-1 к противоопухоловому препарату ДОКС как при активной ЦМВИ при первичном заражении, так и при воздействии ДОКС на латентно инфицированные клетки лейкемии. Также демонстрирован в работе процесс формирования устойчивости к ДОКС в клетках THP-1 ассоциировался с изменением соотношения изоформ белка p73 - увеличением содержания укороченной прооконгенной формы DNp73, а также со значительным увеличением содержания транскрипционного фактора E2F1.

Автор смогла расшифровать механизм формирования внутриклеточных процессов повышения резистентности и чувствительности к ДОКС клеток, инфицированных ЦМВ.

Большое научно-практическое имеет полученный автором результат сочетанного применения ДОКС с ингибиторами метаболизма полiamинов и пути mTOR, который позволил уменьшить концентрации использованных соединений в 2-4 раза при сохранении эффективности восстановления чувствительности клеток THP-1 к антибиотику.

Внедрение результатов исследования. Полученные результаты диссертационной работы используются: кафедрой онкологии с усовершенствованием врачей ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России при
обучении студентов 5-6 курсов, интернов, клинических ординаторов и аспирантов; отделением гематологии ГБУ РД, «Республиканской клинической больницы» для дополнительной диагностики цитомегаловирусной инфекции у пациентов с моноцитарной лейкемией резистентной к химиотерапии доксорубицином и применение рапамицина в комплексе терапии у пациентов с выявленной цитомегаловирусной инфекцией.

Степень достоверности результатов. Достоверность полученных результатов обусловлена использованием достаточного объема фактического материала, применением адекватных поставленным задачам методов исследования и использованием современных методов статистической обработки лабораторных данных.

Представленное на обсуждение диссертационное исследование Я.Ю. Чернорых является фундаментальным, многоплановым исследованием, поскольку результаты работы могут быть использованы в разных областях знаний: онкологии, биологии, медицины.

Диссертация представлена классическим вариантом, содержащим введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования и обсуждение, а также заключение, выводы. Текст работы изложен на 172 страницах машинописного текста, содержит 6 таблиц и 51 рисунок. Диссертационная работа включает: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования и обсуждение, а также заключение, выводы, список сокращений и список литературы, состоящий из 26 отечественных и 282 зарубежных источников.

Объем проанализированной литературы свидетельствует о серьезном и глубоком знании автором проблемы в целом и возможности решения отдельных ее звеньев.

Таким образом, автором на большом экспериментальном материале с использованием современных методов исследования получены достоверные данные, раскрывающие механизм формирования внутриклеточных процессов повышения резистентности и чувствительности к ДОКС клеток, инфицированных ЦМВ, а также позволяющие уменьшить концентрации фармпрепаратов в 2-4 раза при сохранении эффективности восстановления чувствительности клеток ТНР-1 к антибиотику.

Выводы обоснованы и вытекают из материалов исследования. Список работ, опубликованных по теме диссертации 4 статьи в журналах, рекомендуемых ВАК, а также 6 тезисов докладов в сборниках материалов российских и международных конгрессов и конференций с изложением основных материалов диссертации в достаточной мере раскрывают содержание работы.

Широкий круг поставленных и решенных задач, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, большой набор основных
положений, выносимых на защиту, подчеркивает о глубоких знаниях соискателя темы своего исследования и выходит за рамки кандидатской диссертации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Я.Ю. Чернорый: «Устойчивость и восстановление чувствительности опухолевых клеток, инфицированных цитомегаловирусом человека, действию противоопухолевого антибиотика доксорубицина», является законченным научным исследованием и содержит новое решение актуальной для вирусологической науки задачи — восстановление чувствительности опухолевых клеток, инфицированных цитомегаловирусом человека, действию противоопухолевого антибиотика доксорубицина вносит новое в вирусологическую науку и практику и соответствует требованиям пункта 13 «Положения ВАК», предъявляемым к диссертациям по специальности 03.02.02. — вирусология, а соискателю рекомендуем расширить главу «Обзор литературы» и представить работу как докторскую диссертацию.

Заведующий кафедрой Общей гигиены и экологии человека д.м.н., профессор

Магомедов М.Г.