

Отзыв

на автореферат диссертации Чернорыж Яны Юрьевны «Устойчивость и восстановление чувствительности опухолевых клеток, инфицированных цитомегаловирусом человека, к действию противоопухолевого антибиотика доксорубицина», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.02 – вирусология

Работа Я.Ю. Чернорыж посвящена изучению роли цитомегаловирусной инфекции в жизненном цикле опухолевых клеток и в их ответе на повреждающие воздействия. Тема диссертационной работы актуальна, что подтверждается следующими обстоятельствами. Цитомегаловирус (ЦМВ) – один из самых крупных вирусов, поражающих человека, кодирует более 100 белков, однако, функции многих из них до сих пор не изучены. В то же время известно, что около 20 генов ЦМВ кодируют белки, участвующие в подавлении иммунного ответа на патогены. Известно, что ЦМВ препятствует апоптозу – программированной гибели зараженных клеток, одному из жизненно важных механизмов защиты организма от патогенов. Недавно было показано, что в целом ряде опухолей человека обнаруживается ЦМВ, но влияние вируса на свойства опухолевых клеток изучены недостаточно. Работа Я.Ю. Чернорыж направлена на выяснение важных и актуальных вопросов - механизмов действия ЦМВ на гибель опухолевых клеток и чувствительность к противоопухолевому препарату доксорубину.

Для решения задач, поставленных в работе, автором был использован комплекс современных методов вирусологии, молекулярной биологии и иммунологии. В качестве клеточной модели ЦМВ-инфекции в работе изучены клетки культуры моноцитарной лейкемии ТНР-1. Для изучения действия противоопухолевого препарата выбран антибиотик доксорубин (ДОКС), широко используемый при лечении опухолей разного происхождения.

В работе получен ряд новых результатов. Важными и интересными являются данные, полученные при изучении динамики ЦМВ-инфекции в клетках ТНР-1. Показано, что на ранних сроках после заражения в клетках наблюдается экспрессия регуляторных и структурных генов ЦМВ, которые участвуют в литической инфекции, а затем на фоне снижения экспрессии литических генов происходит резкий подъем транскрипционной активности латентных генов ЦМВ. Однако гибели клеток не происходит несмотря на присутствие вирусной ДНК. Установлено, что клетки лейкемии ТНР-1 почти все

погибают под действием ДОКС, но если они заражены ЦМВ, значительная часть клеток выживает. Автором установлено, что предотвращение программированной гибели в инфицированных клетках ТНР-1 ассоциируется с подавлением функции маркеров апоптоза - каспаз. Полученные данные свидетельствуют о том, что в антиапоптозном эффекте участвуют транскрипционные факторы p73 и E2F1.

Особого внимания заслуживают результаты опытов с ингибиторами молекулярных путей в опухолевых клетках, которые позволяют судить о механизмах устойчивости к ДОКС клеток ТНР-1, инфицированных ЦМВ. В работе впервые установлено, что подавление ферментов цикла полиаминов и пути PI3K/AKT/mTOR восстанавливает чувствительность клеток к действию антибиотика. Большой интерес представляют данные, указывающие на то, что в установлении резистентности опухолевых клеток, инфицированных ЦМВ, участвует наряду с клеточными факторами сверхранний вирусный белок IEp72.

Следует особо отметить, что автором выполнен большой объем экспериментов и проведена статистическая обработка данных. Основные результаты, изложенные в автореферате диссертации, включая и положения, выносимые на защиту, хорошо аргументированы, их достоверность не вызывает сомнений. Диссертационная работа Я.Ю. Чернорыж представляет собой завершённое научное исследование. Работа прошла апробацию на Всероссийских и Международных научных конференциях, результаты диссертации опубликованы в российских и в зарубежном журналах.

В целом, анализ автореферата диссертационной работы Я.Ю. Чернорыж позволяет заключить, что диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации №355 от 21.04.2016 г. и №748 от 02.08.2016 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 03.02.02 – «Вирусология».

Заведующий лабораторией вирусных гепатитов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»; Научный руководитель научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного

профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН



М.И. Михайлов

Подпись Заведующий лабораторией вирусных гепатитов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», д.м.н., проф., член-корреспондента РАН Михайлова М.И. заверяю, Ученый секретарь Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, кандидат медицинских наук



С. Н. Жирова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» (ФГБНУ «НИИВС им. И.И. Мечникова»)

105064, г. Москва, ул. М. Казенный пер., 5а. Тел./факс +7(495) 917-05-15; (495) 917-08-91.

E-mail: mech.inst@mail.ru. <http://www.instmech.ru>