

ОТЗЫВ

на диссертацию **Коваль Ольги Александровны** на тему **«Разработка новых подходов противоопухолевой терапии и моделей для анализа их эффективности»**, представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.01.03 — молекулярная биология.

Опухолевые заболевания являются одними из самых распространенных и смертоносных на сегодняшний день. По показателям заболеваемости и смертности онкологические заболевания в нашей стране располагаются на втором месте, уступая лишь сердечно-сосудистым заболеваниям, опережая травмы, отравления и несчастные случаи. Современные клинические методы противоопухолевой терапии, такие как химио-, лучевая, гормональная терапия, а также методы направленной терапии в ряде случаев имеют существенные ограничения, связанные с их низкой эффективностью, токсичностью и клеточной устойчивостью. Повышение терапевтической дозы и применение комбинированных методов для преодоления устойчивости и повышения эффективности лечения часто ограничено низким терапевтическим индексом препарата. Несмотря на значительные достижения в последние годы в лечении онкологических заболеваний в мире, сохраняется острая необходимость в создании и разработке новых, более селективных подходов уничтожения раковых клеток. Одним из перспективных подходов селективной онкотерапии могут стать онколитические вирусы. Препараты на их основе, обладая широким спектром противоопухолевых активностей, могут проявлять минимальную токсичность для организма. На данный момент в США, Европе, Японии и Китае ведутся исследования по созданию вирусных онколитических препаратов, причем уже ряд препаратов на основе рекомбинантных онколитических вирусов получили регистрацию и ожидают внедрение в клиническую практику. В этой связи, диссертация Коваль Ольги Александровны посвящена безусловно актуальной проблеме - разработке новых подходов в терапии опухолей, в том числе, на основе применения онколитических вирусов, CAR-NK-клеточной терапии, а также облучения холодной плазменной струей. Последнее представляет особый интерес, т.к. дает надежду на эффективное подавление опухолей, устойчивых к химиотерапии.

Работа О.А. Коваль представляет собой законченный труд. Результаты работы имеют высокую практическую значимость для исследователей, работающих в области молекулярной онкологии и изучающих процессы канцерогенеза и опухолевой прогрессии для создания противоопухолевых препаратов. Ольгой Александровной проведено широкомасштабное исследование новых путей терапии онкологических заболеваний. Впервые проведено комплексное исследование противоопухолевой и антиметастатической активности препаратов на основе аналогов лактапина. Продемонстрированы особенности механизма индукции клеточной гибели аналогом лактапина RL2, который индуцирует иммуногенный путь гибели опухолевых клеток и вызывает несогласованную регуляцию генов каскада NF-κB. Показан высокий противоопухолевый потенциал рекомбинантного вируса осповакцины VV-GMCSF-Lact, несущего трансгены лактапина и гранулоцитарного макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ). Продемонстрирован антиметастатический потенциал генно-модифицированной НК-клеточной линии человека YT – Cyto-CAR-YT-Lact. Особую значимость работе добавляют новые модели, которые были использованы для исследований механизма и специфичности действия противоопухолевых агентов. Впервые был разработан метод “импульсной гипоксии” для направленной индукции мезенхимально-эпителиального перехода в культурах опухолевых клеток молочной железы человека. Получена и охарактеризована клеточная линия рака молочной железы человека, продуцирующая простат-специфический мембранный антиген (PSMA) человека. Содержание работы убеждает в том, что автором выполнена большая, сложная и важная работа. Результаты исследования прошли апробацию на международных и отечественных конференциях и отражены в более чем 20 статьях, которые были опубликованы в ведущих российских и мировых рецензируемых журналах, индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus, а практическая значимость подтверждена 6 патентами на изобретение РФ.

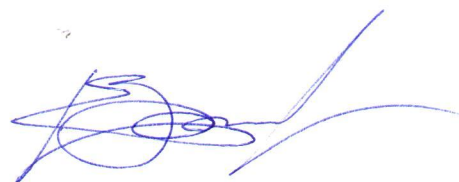
Диссертация является законченной оригинальной научной работой. Работа выполнена на высоком экспериментальном уровне. Корректно сформулированы задачи исследования и положения, выносимые на защиту. Хочется отметить логическую последовательность изложения полученных экспериментальных данных и зрелое оценочно-дискуссионное описание полученных результатов, а

также их интерпретацию. Выводы, сделанные на основании полученных результатов, полностью обоснованы.

Существенных замечаний по диссертации нет. В качестве незначительного технического замечания, которое нисколько не умаляет ценности работы, можно отметить не совсем обычную форму представления выводов, где отдельный вывод имеет ряд подразделов.

Диссертационная работа в виде научного доклада оформлена в соответствии с Приложениями № 5 и 6 Положения о диссертационных советах Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, а сама Коваль Ольга Александровна, несомненно, заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.01.03 – молекулярная биология.

Завьялов Евгений Леонидович,
заведующий ЦКП "SPF-виварий"



Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и
генетики СО РАН» (ИЦИГ СО РАН)
кандидат биологических наук

630090, Новосибирск,
ул. Лаврентьева, 6;
+7(383)3634963*7209,
zavjalov@bionet.nsc.ru

Подпись к.б.н. Завьялова Е. Л.

«Удостоверяю»

Ученый секретарь ИЦИГ СО РАН

к.б.н. Орлова Е. В.

