

## ОТЗЫВ

официального оппонента, кандидата биологических наук

Сметаниной Марии Александровны

на диссертационную работу

**Клюшовой Любови Сергеевны «Исследование влияния новых производных фенозановой кислоты и координационных соединений переходных металлов с N-донорными лигандами на жизнеспособность клеток в моделях *in vitro* с помощью многопараметрического скрининга»**, представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4 Биохимия

**Актуальность диссертационной работы.** Диссертационная работа посвящена исследованию биологических свойств новых синтезированных соединений, потенциально обладающих противоопухолевой активностью, и является актуальной ввиду неуклонной востребованности новых соединений для противоопухолевой терапии.

**Научная новизна.** В данной работе был применен комплексный подход к изучению цитотоксической и цитостатической активности полученных оригинальных соединений (в сравнении с препаратами, уже используемыми в клинической практике) как на 2D-культурах опухолевых клеточных линий человека и неопухолевых фибробластах, так и на 3D-культуре (сфероидах). Впервые исследовано влияние новых синтезированных соединений на экспрессию основных цитохромов P450, ответственных за метаболизм лекарств. В модели *in vitro* на основе красителей Hoechst и DiD продемонстрирована возможность использования фенотипического скрининга для выявления соединений, обладающих противоопухолевой активностью, применительно к высокопроизводительной технологии. Автором также были выявлены фенотипические изменения клеток, свидетельствующие о митотической катастрофе.

**Содержание и оформление диссертации.** Содержание диссертационного исследования изложено на 153 страницах, содержит 43 рисунка, 17 таблиц и 374 литературных источника. Текст диссертации содержит все необходимые разделы: Введение (с постановкой цели и задач исследования), очень обширный и подробный Обзор литературы, Материалы и методы с детальным описанием экспериментальной части исследования, Результаты с необходимой графической иллюстрацией полученных данных, глубокое Обсуждение результатов, Заключение, Выводы (соответствующие поставленным задачам и полученным результатам), а также Список сокращений и условных обозначений и Список литературы.

Диссертационная работа Л.С. Ключовой оформлена по рекомендованным правилам и выполнена на высоком профессиональном уровне.

**Степень обоснованности научных положений, выводов, сформулированных в диссертации, их достоверность.** Диссертационное исследование выполнено на высоком методологическом уровне с использованием широкого арсенала молекулярно-биологических и биохимических методов и современной технологии многопараметрического скрининга. Это, в свою очередь, определяет достоверность представленных результатов, основанных на согласующихся данных, полученных различными методами. Результаты и сформулированные по ним выводы позволили Любови Сергеевне сформулировать основные положения, выносимые на защиту диссертации, объективность и высокая степень достоверности которых не вызывает сомнений.

Результаты, полученные в рамках выполнения диссертационного исследования, опубликованы в 5 статьях в журналах, индексируемых в базах научной литературы WoS и Scopus и входящих в список ВАК, и представлены на 7 профильных конференциях, что также подтверждает их достоверность и значимость.

**Значимость результатов, полученных автором диссертации, для науки и практики.** Установленные в ходе работы закономерности изменений биологических свойств в зависимости от структуры соединений могут быть впоследствии использованы для направленного получения новых соединений с заданными функциональными свойствами. Некоторые из исследованных соединений можно использовать для дальнейших исследований в качестве потенциальных противоопухолевых агентов. Настоящая работа может послужить трамплином для изучения взаимодействий между вновь синтезированными соединениями и ответственными за метаболизм лекарств цитохромами P450, что впоследствии может быть включено в разработку лекарств, поскольку выявление возможных ингибиторов и индукторов этих цитохромов на ранних стадиях разработки лекарств имеет решающее значение для предотвращения потенциальных взаимодействий между лекарственными средствами и нежелательных побочных эффектов.

**Замечания по диссертационной работе.** В качестве замечаний по диссертации можно отметить лишь незначительные грамматические (а именно, пунктуационные), стилистические ошибки и опечатки, которые не носят смысловой характер. Также, например, в подписи к Рисунку 4 в скобках указана ссылка «Зенков et al., 2019» вместо правильно упомянутой в других местах текста ссылки «Зенков и др., 2019».

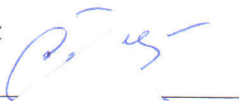
Данные замечания никоим образом не снижают общего положительного впечатления о диссертационной работе и не уменьшают ее теоретическую и практическую значимость.

**Заключение.** Диссертационная работа Ключовой Любови Сергеевны «Исследование влияния новых производных фенозановой кислоты и координационных соединений переходных металлов с N-донорными лигандами на жизнеспособность клеток в моделях *in vitro* с помощью многопараметрического скрининга», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4 Биохимия, является законченной научно-квалификационной работой, решающей важную научную задачу – исследование цитотоксических и цитостатических свойств, а также влияния на индукцию цитохромов P450 2C и 3A новых химических соединений современными высокопроизводительными методами. По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости и достоверности полученных результатов работа соответствует требованиям п. 9 «Положение о присвоении ученых степеней», предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4 Биохимия.

**Официальный оппонент:**

Научный сотрудник Лаборатории фармакогеномики  
Федерального государственного бюджетного учреждения  
науки «Институт химической биологии и фундаментальной  
медицины СО РАН» (ИХБФМ СО РАН)

Кандидат биологических наук  
(03.02.07 Генетика) \_\_\_\_\_



Сметанина Мария Александровна

Дата 14 октяб

Адрес: 630090, г. Новос.

E-mail: [mariya\\_smetanina@](mailto:mariya_smetanina@icbm.sbras.ru)

ева, 8.



Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт химической биологии и фундаментальной медицины  
Сибирского отделения Российской академии наук  
Сметаниной М.А.  
Заведую. Д.С. Улюганова