

## ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ

диссертации Козиновой Марьи Тимофеевны на тему «Поиск новых АКТ-ингибиторов: Роль белка Vex 1 в действии комбинации новых стерических ингибиторов АКТ (протеинкиназы В) в сочетании с Иматиниб Мезилатом на клетки гастроинтестинальной стромальной опухоли»,  
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Диссертационная работа М.Т. Козиновой посвящена исследованию возможности использования ингибиторов протеиназы АКТ для сдерживания развития резистентности к иматинибу мезилату (ИМ) и роста гастроинтестинальной стромальной опухоли (ГИСО). Тема представленной диссертации чрезвычайно актуальна в связи с тем, что на сегодняшний день резистентность к таргетным ингибиторам рецепторных тирозинкиназ, в том числе иматинибу, не оставляет никаких других возможностей для терапии злокачественного заболевания, так как этот вид опухолей не чувствителен к классическим химиотерапевтическим препаратам. Работа, проведенная М.Т. Козиновой, имеет несомненную научно-практическую значимость. Полученные новые данные дополняют современные представления о сигнальной трансдукции в опухолевых клетках, а также могут служить основой для разработки новых подходов к лечению злокачественных опухолей, пролиферация клеток которых регулируется R3K/MAPK/AKT сигнальным каскадом.

Из автореферата видно, что работа Козиновой М.Т. выполнена на высоком уровне с привлечением современных методов молекулярной биологии и биохимии. Отдельно хочется отметить использование автором интересных *in vivo* моделей ГИСО: опухоли чувствительные к ИМ, опухоли вторично резистентные к ИМ и опухоли первично резистентные к ИМ – последняя модель была разработана лично М.Т. Козиновой, что несомненно является значительным достижением автора. Также, на мой взгляд, крайне интересные результаты были получены при исследовании внутриклеточной локализации белка Vcl-XL. Автору удалось продемонстрировать, что при оверэкспрессии белка Vex1 наблюдается ядерная локализация белка Vcl-XL в опухолевых клетках. Если эти данные удастся подтвердить, то такой результат может значительно изменить наше представление о механизмах действия белка Vcl-XL на раковые клетки.

При прочтении автореферата также возникает и ряд вопросов: Насколько процессы, обнаруженные автором через несколько часов после обработки клеток препаратами, коррелируют с механизмами возникновения резистентности, развивающейся в опухолях в течение месяцев или даже лет? Можно ли утверждать об отсутствии роли белка Vex1 в

возникновении резистентности на основании того, что этот белок не удалось детектировать коммерчески доступными антителами? В заключении работы стоило бы привести схему обнаруженных автором сигнальных каскадов и указать влияния использованных ингибиторов на соответствующие сигнальные пути.

Тем не менее, вопросы, перечисленные выше, лишь подчёркивают высокий интерес, который вызвала данная работа, и ни сколь не ухудшают общего крайне положительного впечатления, которое производит автореферат Козиновой М.Т.

На основании вышеизложенного, считаю, что диссертационная работа полностью 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 №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г.), а сам диссертант несомненно заслуживает присвоения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Павлюков Марат Самвелович, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник  
Лаборатории мембранных и биоэнергетических систем Федеральное государственное  
бюджетное учреждение науки Института биоорганической химии им. академиков М.М.  
Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук

117997, Российская Федерация, Москва, ГСП-7, улица Миклухо-Маклая, дом 16/10

тел: 8-916-067-00-08

e-mail: [marat.pav@mail.ru](mailto:marat.pav@mail.ru)



Подпись Павлюкова М.С. заверяю

28 сентября 2021

ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения науки  
Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова  
Российской академии наук, доктор физико-математических наук Олейников Владимир  
Александрович

