

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Цымбала Сергея Алексеевича

### **«Механизмы гибели опухолевых клеток при комбинировании медьсодержащих и тиоловых соединений»**,

представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук  
по специальности 1.5.4 Биохимия

Диссертация С.А. Цымбала посвящена актуальной проблеме современной онкологии – разработке подходов к эффективной химиотерапии, основанных на принципах индукции окислительного стресса в клетках опухолей. Работа проводится на стыке биологической, бионеорганической и медицинской химии, клеточной биологии и экспериментальной онкологии и посвящена установлению возможности индукции клеточной гибели при восстановлении атома меди (II) и исследованию молекулярных механизмов этого феномена.

Биогенные металлы, включая медь, известны как регуляторы биохимических процессов, связанных с жизнедеятельностью клетки. Автором предлагается оригинальный подход к индукции клеточной гибели путем применения комбинации соединений меди и восстановителей N-ацетилцистеина и аскорбиновой кислоты. В связи с тем, что подобная комбинация может приводить к образованию высоких уровней активных форм кислорода, данный подход позволяет индуцировать необратимые повреждения белков и липидов и, как следствие, – быструю утрату жизнеспособности клеток.

Автором показано, что цитотоксические свойства комбинаций соединений меди и восстановителей проявляются, в том числе, на лекарственноустойчивых опухолевых клетках. Лекарственная резистентность клеток опухолей индуцируется по разным молекулярным механизмам, однако предлагаемый автором подход может обеспечить преодоление лекарственной устойчивости, поскольку он основан на образовании высоких уровней активных форм кислорода с последующим повреждением мембранных структур клетки. Автором установлено, что резистентные опухолевые клетки, в которых не функционируют отдельные механизмы апоптоза, столь же чувствительны к воздействиям, приводящим к нарушению целостности мембран, как и родительские лекарственночувствительные клетки.

Диссертант исследовал различные химические соединения двухвалентной меди (наночастицы оксида меди, органические комплексы меди) в комбинации с восстановителями (N-ацетилцистеин, аскорбиновая кислота) и выявил существенное усиление цитотоксичности для широкого ряда клеток разного

тканевого происхождения, обладающих разными фенотипами и механизмами лекарственной устойчивости. Для отдельных соединений указанное усиление цитотоксичности составляло до трех порядков величины. Важно, что при раздельном применении соединения меди и восстановители обладали низкой или отсутствующей токсичностью для клеток.

Исследование механизмов действия комбинаций соединений меди и восстановителей показало, что клеточная гибель, индуцируемая данными воздействиями, имеет признаки как некротической, так и апоптотической гибели. В то же время, автором установлено, что гибель клеток реализуется через механизмы, не связанные с некроптозом или ферроптозом. По совокупности полученных экспериментальных данных делается вывод о преимущественно некротическом пути клеточной гибели.

Автором изучен противоопухолевый потенциал комбинации медьорганического комплекса и N-ацетилцистеина при экспериментальной терапии асцитной опухоли Эрлиха. Несмотря на слабое влияние комбинации на выживаемость животных, автором показано, что исследуемая комбинация может обладать эффективностью, сравнимой с известным противоопухолевым препаратом цисплатином. Несомненно, дальнейшая оптимизация экспериментальных подходов и режимов введения позволит установить высокий потенциал предлагаемого автором подхода.

В автореферате четко изложены цель и задачи работы. Эксперименты выполнены на современном методическом уровне. Автором использованы методы клеточной биологии, биохимии, молекулярной биологии и экспериментальной химиотерапии опухолей. Экспериментальные модели и методы исследования, требующие высокого уровня подготовки, демонстрирует высокую квалификацию автора.

Статьи по теме диссертации опубликованы в изданиях перечня ВАК, международных журналах и материалах конференций. Это доказывает высокий профессионализм диссертанта.

В тексте автореферата отмечено несколько недочетов. В частности, на стр. 9 неудачно сформулирован абзац «Формулы медьорганических комплексов представлены в», на стр. 17 дана ссылка на рис. 18 вместо рис. 13, в разделе описания экспериментальных процедур пропущена информация о проведении циклической вольтамперометрии. Указанные замечания не носят принципиального характера и не снижают ценности проделанной автором работы. Хотя терапевтический эффект комбинации, установленный *in vivo*, требует оптимизации, в целом автору удалось

показать перспективность нового подхода к терапии опухолей, в том числе лекарственной устойчивых.

Автореферат позволяет утверждать, что С.А. Цымбал является высококвалифицированным специалистом, профессионально овладевшим современными методами исследований в области фундаментальной биологии и экспериментальной онкологии и способным применять свои навыки для решения научных и практических задач.

Согласно представленному автореферату, диссертация Цымбала Сергея Алексеевича «Механизмы гибели опухолевых клеток при комбинировании медьсодержащих и тиоловых соединений» является научно-квалификационной работой, полностью соответствующей критериям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук (в том числе п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 в действующей редакции), а соискатель заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4 Биохимия.

Заведующий отделом кинетики химических и биологических процессов  
федерального государственного бюджетного учреждения науки  
«Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и  
медицинской химии Российской академии наук»

кандидат биологических наук Терентьев Алексей Алексеевич

« 7 » декабря 2023 г.

Подпись А.А. Терентьева заверяю:

Ученый секретарь федерального государственного бюджетного учреждения  
науки «Федеральный исследовательский центр проблем химической физики  
и медицинской химии Российской академии наук»

доктор химических наук

Психа Борис Львович

« 7 » декабря 2023 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный  
исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии  
Российской академии наук»

142432, Московская обл., г. Черноголовка, пр-кт академика Семенова, д. 1.

Тел.: +7 (496) 522-44-74. Электронная почта: office@icp.ac.ru

Официальный сайт: www.icp.ac.ru