

## ОТЗЫВ

**на автореферат диссертационной работы Пустыльняка Владимира Олеговича  
«Молекулярные механизмы активации конститутивного андростанового рецептора и  
регуляции его генов-мишеней в печени лабораторных животных»,  
представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по  
специальности 03.01.04 – Биохимия**

В настоящее время ядерные рецепторы являются актуальными объектами исследования, поскольку они участвуют во многих физиологических и патофизиологических процессах. Как правило, ядерные рецепторы выступают в качестве факторов транскрипции, которые регулируют экспрессию генов-мишеней. Интересным представителем суперсемейства ядерных рецепторов является конститутивный андростановый рецептор CAR (ген NR1H3), который первоначально был охарактеризован как ксеносенсор. CAR активируется широким спектром экзогенных соединений, что в конечном итоге приводит к индукции ферментов 1 и 2 фазы метаболизма и транспортеров на транскрипционном уровне. В последние годы появилось большое количество работ, свидетельствующих о том, что CAR участвует не только в регуляции ферментов метаболизма ксенобиотиков, но также вносит свой вклад в регуляцию более, чем 2000 генов, участвующих во многих физиологических и патологических процессах. В настоящее время интерес к CAR связан с его способностью активировать репарационные процессы в печени, что может быть использовано для разработки методов профилактики при обширных резекциях. Однако применение агонистов CAR в настоящее время дискутируется в научной среде, так как активация этого ядерного рецептора может являться одним из ключевых механизмов формирования гепатоцеллюлярной карциномы, а также опухолей других локализаций. Например, известно, что при раке молочной железы частота амплификаций локуса гена CAR (1q23.3) составляет более 55% и в 60% случаев амплификация CAR сочетается с амплификацией гена MYC, одного из главных протоонкогенов, ответственных, в том числе, и за развитие метастазирования и как показала рецензируемая работа, являющегося мишенью CAR. Поэтому расширение научных данных, описывающих механизм активации пролиферации клеток при участии CAR, является актуальной задачей, решение которой может позволить сделать выводы о возможности клинического использования агонистов и антагонистов этого рецептора в том числе и в противоопухолевой терапии. Не случайно сейчас идут активные работы по исследованию противоопухолевой активности ингибитора МК-2206, который также использовался и в рецензируемой работе.

Автором были получены следующие наиболее важные результаты:

1. Описан биологический эффект новых видоспецифичных активаторов CAR.
2. Показан вклад CAR в активацию сигнального пути Akt и описан молекулярный механизм такой активации.
3. Показана роль CAR в регуляции пролиферации гепатоцитов через Akt-опосредованный механизм снижения уровня p21 и активацию  $\beta$ -катенина.
4. Описан молекулярный механизм, лежащий в основе увеличения уровня cMyc при активации CAR.
5. Показано, что активация CAR инициирует транскрипционную программу, которая способствует скоординированным метаболическим действиям, необходимым для активной пролиферации гепатоцитов.

Эти результаты важны также с точки зрения возможного участия CAR в канцерогенезе и метастазировании опухоли. CAR-опосредованная активация циклина D1,  $\beta$ -катенина, гена MYC и снижение активности p21, ключевых генов, участвующих в метастатическом каскаде опухоли, делает CAR перспективной мишенью для разработки таргетных препаратов (например, на основе антител), которые, ингибируя CAR, будут препятствовать развитию метастазов, основной причины смертности от онкологических заболеваний. Еще один очень интересный результат работы Пустыльняка В.О. также хочется отметить, это его

исследование miR-122-опосредованного ингибирующего эффекта на экспрессию гена MYC. Сейчас, в онкологии, активно разрабатываются комплексные лекарственные препараты на основе микроРНК и miR-122, за счет своей активности в отношении гена MYC, вполне может войти в состав таких препаратов, тем более, что метастазирование в печень довольно часто наблюдается при различных опухолях.

Работа выполнена на высоком уровне с использованием современных методов, которые позволили получить достоверные результаты. Выводы автора полностью соответствуют проделанной работе и полученным экспериментальным данным.

Материалы диссертации были представлены на множестве международных конференциях и опубликованы в 17 полнотекстовых статьях из них 13 относятся к Q1. Работы широко цитируются, что свидетельствует об их актуальности для научного сообщества.

Автореферат диссертации полностью соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к авторефератам докторских диссертаций. Представленный материал позволяет заключить, что по всем параметрам диссертационная работа Пустыльняк В.О. полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 01.10.2018 г. №1168), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Пустыльняк В.О., заслуживает присуждения степени доктора биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия.

Зав. лабораторией онковирологии  
НИИ онкологии Томского НИИ  
доктор биол. наук  
« 16 » февраля 2021



Подлинность подписи подтверждает  
Ученый секретарь НИИ онкологии  
Томского НИИМЦ, к.м.н.

Литвяков Н.В.

Савина Е.В.

Научно-исследовательский институт онкологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Адрес: 634009. г. Томск, пер. Кооперативный 5.

Тел.: 8 (3822) 28-26-81, E-mail: nvlitv72@yandex.ru