

## Заключение

диссертационного совета ДСУ 208.001.11 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

аттестационное дело № 74.01-24/138-2020

решение диссертационного совета от 24 февраля 2021 года № 5

О присуждении Сусловой Ирине Рудольфовне, гражданке России, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Изучение механизмов противоопухолевого действия производного 4-аминохромена (*in vivo* и *in vitro* исследование)» в виде рукописи по специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология принята к защите 27 октября 2020 г., протокол № 9 диссертационным советом ДСУ 208.001.11 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора Университета № 0457 от 28.05.2020 г.).

Сулова Ирина Рудольфовна, 1972 года рождения, в 1996 году с окончила Оренбургскую государственную медицинскую академию по специальности «Лечебное дело».

С 2019 года является соискателем кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

С 2020 года Сулова Ирина Рудольфовна работает заместителем главного врача по внутреннему контролю качества ГБУЗ Городская поликлиника №3 Департамента здравоохранения г. Москвы по настоящее время.

Диссертация «Изучение механизмов противоопухолевого действия производного 4-аминохромена (*in vivo* и *in vitro* исследование)» выполнена на кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, доцент Блинова Екатерина Валериевна, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии, профессор кафедры.

**Официальные оппоненты:**

- Абакушина Елена Вячеславовна – доктор медицинских наук, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, лаборатория клинической иммунологии, старший научный сотрудник
- Корокин Михаил Викторович – доктор медицинских наук, доцент, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Минздрава России, кафедра фармакологии и клинической фармакологии, профессор кафедры – дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация:** ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва в своем положительном заключении, подписанном доктором медицинских наук, доцентом Заборовским Андреем Владимировичем – заведующим кафедрой фармакологии указала, что диссертация Суловой Ирины Рудольфовны «Изучение механизмов противоопухолевого действия производного 4-аминохромена (*in vivo* и *in vitro* исследование)» является самостоятельной завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по разработке нового эффективного и безопасного противоопухолевого лекарственного средства для химиотерапевтического лечения чувствительных злокачественных новообразований, имеющей существенное значение для фармакологии, клинической фармакологии.

По новизне, актуальности решаемых задач, объёму и методическому уровню проведенных исследований, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертационная работа И.Р. Суловой полностью соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0094/Р от 31.01.2020 года, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, И.Р. Сулова, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук.

На автореферат диссертации поступил отзыв от: доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород – Ловцовой Любови Валерьевны.

Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России г. Москва выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

Соискатель имеет 12 опубликованных работ по теме диссертации, общим объемом 3,04 печатных листа, 3 статьи в рецензируемых научных изданиях, 3 статьи в журналах, индексируемых международными системой цитирования Scopus и Web of Science, 3 статьи в научно-практических журналах, 2 статьи в материалах конгресса, 1 патент.

#### **Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:**

1. Novel aminochromone derivative inhibits tumor growth on xenograft model of lung cancer in mice/ Ekaterina V. Blinova, Marina O. Dudina, Irina **R. Suslova**, Elena A. Samishina, Dmitry S. Blinov, Dmitry A. Roshchin // **Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research**. – 2018. – Vol. 9(4). – P. 130-134.

2. К вопросу о безопасности 4-алкил-замещенного соединения с противоопухолевым действием / М.О.Дудина, Е.В. Блинова, И.Я.Моисеева, Е.А. Самышина, **И.Р. Сулова**, Д.С.Блинов // **Кубанский научный медицинский вестник**. – 2019. – Т. 26, №1. – С. 101-107.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований**

разработана уникальная биологическая платформа ксенографтной модели человеческого немелкоклеточного рака легкого с использованием в

качестве акцептора гуманизированных атимических иммунодефицитных мышей-самок BALB/c nu/nu с пересаженными человеческими лимфоцитами для изучения фармакодинамических свойств нового представителя перспективного класса противобластомных лекарственных средств – аминохроменов;

предложено новое химическое соединение из группы производных хромена – 2-Аминия-7-(диэтиламино)-4-(4-метокси-бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-4Н-хромен-3-карбонитрила N-ацетил-аминоэтаной (лабораторный шифр АХ-554) – в качестве перспективного противоопухолевого средства;

доказано наличие высокой противоопухолевой активности производного аминохромена – соединения АХ-554 – при внутрижелудочном курсовом введении животным с ксенографтным немелкоклеточным раком легкого;

введен новый подход к безопасной фармакотерапии злокачественных солидных новообразований эпителиального происхождения на основе применения представителя перспективного класса веществ – производного аминохромена.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

доказаны механизмы противоопухолевого эффекта 4-алкил-замещенного соединения 2-аминохромена: активация процессов гибели опухолевых клеток – аутофагии, вследствие снижения экспрессии PI3K/ALK, апоптоза за счет подавления экспрессии каспазы-3 и активации Bcl-2; антипролиферативное действие, реализующееся как за счет снижения синтеза тубулина-бета 3 мономера в клетках опухоли, так и вследствие угнетения интенсивности его полимеризации;

использован комплекс существующих базовых методов исследования: в культуре опухолевых клетках, в модельных ксенографтных опухолевых системах на животных, при проведении острого и хронического эксперимента;

изложены основные этапы формирования экспериментальной *in vivo* платформы для изучения механизмов противоопухолевых эффектов потенциальных лекарственных средств, включающие выбор линии животных, гуманизацию путем сублетального облучения и последующей трансплантации человеческих лимфоцитов, трехступенчатую перевивку живых опухолевых фрагментов;

изучены основные параметры системной и тканевой кинетики соединения АХ-554 в виде субстанции при внутривенном и внутрижелудочном введении крысам и кроликам: биодоступности, биологического распределения и выведения;

проведена экспериментальная доклиническая модернизация химиотерапевтического подхода к лечению немелкоклеточного рака легких с использованием представителя алкил-замещенных аминохроменов.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**

разработаны и внедрены *in vivo* подходы к трансляции результатов экспериментального изучения механизмов противоопухолевого действия соединений в клиническую практику на основе применения ксенографтных человеческих опухолей и гуманизированных животных;

определены действующие концентрации АХ-554 в крови и ткани легкого животных при внутрижелудочном однократном и курсовом введении исследуемого вещества, а также время полувыведения субстанции из периферической крови;

разработана система практических рекомендаций по использованию полученных результатов с целью разработки нового отечественного противоопухолевого лекарственного средства в лекарственной форме для приема внутрь;

представлены предложения по совершенствованию химиотерапии эпителиальных опухолей легких с использованием в составе комплексного лечения лекарственных средств из группы представителей аминохроменов.

**Оценка достоверности результатов исследования:**

Обоснованность и достоверность полученных результатов достигнута посредством высокого методического уровня программы научного исследования, корректного использования достоверной исходной информации, обработкой и анализом первичных данных с применением современных статистических, экспериментальных и аналитических методов.

Теория научной работы построена на известных проверяемых данных и фактах, описанных в отечественной и зарубежной литературе, согласуется с опубликованными данными по теме диссертации в ведущих научных журналах.

Идея научной работы базируется на анализе практики, обобщении передового опыта в области фармакологии противоопухолевых лекарственных средств и изысканию новых путей совершенствования химиотерапевтических подходов лечения злокачественных новообразований эпителиального происхождения. Установлено количественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых зарубежных и отечественных источниках по данной тематике, что подтверждает сходимость ожидаемых значений. Автором лично выполнены все эксперименты на животных и культурах клеток. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием современных компьютерных программ с достаточным объемом выборочных совокупностей и обоснованным подбором объектов исследований.

**Личный вклад** соискателя состоит в участии на всех этапах исследовательского процесса: анализе существующих источников литературы по теме исследования, непосредственном участии соискателя в получении исходных данных, личном участии в апробации результатов исследования, обработке и интерпретации экспериментальных данных, выполненных лично автором, подготовке публикаций по результатам исследования. Написание диссертации и автореферата, научное обоснование и формулировка выводов и практических рекомендаций выполнены автором лично.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, и полностью соответствует требованиям п. 16 «Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)», утвержденным приказом ректора Сеченовского Университета от 31.01.2020 г. №0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, присутствовавших на заседании, из них 7 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 25 человек, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали: за присуждение ученой степени - 19, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

На заседании 24 февраля 2021 года диссертационный совет принял решение присудить Сусловой Ирине Рудольфовне ученую степень кандидата медицинских наук.

Председатель  
диссертационного совета

Ученый секретарь  
диссертационного совета



Ших Евгения Валерьевна

Дроздов Владимир Николаевич

«26» февраля 2021 года