

контролю качества ГБУЗ Городская поликлиника №3 Департамента здравоохранения г. Москвы по настоящее время.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2018 году федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Министерство образования и науки Российской Федерации.

Научный руководитель – Блинова Екатерина Валериевна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)

Тема диссертационного исследования была утверждена в редакции «Изучение механизмов противоопухолевого действия производного 4-аминохромена (*in vivo* и *in vitro* исследование)» на заседании Ученого совета Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), протокол № 8 от 28 ноября 2019 г.

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Изучение механизмов противоопухолевого действия производного 4-аминохромена (*in vivo* и *in vitro* исследование)» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология принято следующее заключение:

Оценка выполненной соискателем работы

Выполненная работа представляет собой законченную, самостоятельную научно-квалификационную работу, объединенную общей идеей, которой присущи признаки внутреннего смыслового единства, направленную на решение актуальной задачи современной фармакологии, клинической фармакологии по разработке перспективных отечественных противоопухолевых лекарственных средств.

Актуальность темы диссертационного исследования

Рак легких среди всего спектра злокачественных опухолей обладает одним из самых неблагоприятных прогнозов как для выздоровления, так и для жизни пациентов. Несмотря на то, что химиотерапевтические методы лечения широко используются в онкологии, фармакологическое лечение рака легкого имеет ряд сдерживающих факторов, в том числе трудность создания высоких действующих концентраций препарата в легочной ткани. В связи с

этим, разработка лекарственных средств для эффективной и безопасной химиотерапии немелкоклеточного рака легкого и выявление ключевых механизмов действия является актуальной задачей.

Личное участие соискателя учёной степени в получении результатов, изложенных в диссертации

Сулова И.Р. лично сформулировала рабочую гипотезу, научно обосновала целесообразность изучения механизмов противоопухолевого действия 4-алкил-замещенного производного аминохромена в качестве потенциально-лекарственного средства, разработала план диссертации. Она сформулировала методическую основу работы; осуществила сбор научного материала, провела статистический анализ результатов исследования, написала рукопись диссертации и автореферата, непосредственно участвовала в подготовке статей. Автором лично проведены эксперименты на 165 самках 10-12 недельных иммунодефицитных атимических мышей BALB/c nu/nu, 36 беспородных белых крысах и 9 кроликов породы «Советская шиншилла».

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Достоверность полученных в диссертации результатов подтверждается тем, что экспериментальные данные отвечают требованиям, предъявляемым к доклиническим фармакологическим исследованиям. Методы экспериментального исследования *in vivo* и *in vitro* и его объем, примененные для обоснования основных положений работы, соответствуют рекомендациям национального регулирующего органа. Анализ данных, расчетно-графический фрагмент диссертации выполнены с использованием лицензионного программного обеспечения и корректных методов медицинской статистики.

Новизна и практическая значимость результатов проведенных соискателем ученой степени исследований

На платформе оригинальной ксенографтной модели человеческого немелкоклеточного рака легкого с использованием в качестве акцептора атимических иммунодефицитных облученных мышей-самок BALB/c nu/nu с пересаженными человеческими лимфоцитами установлен механизм противобластомного действия 2-аминия-7-(диэтиламино)-4-(4-метокси-бензо[d][1,3] диоксол-5-ил)-4Н-хромен-3-карбонитрила N-ацетил-аминоэтаната (АХ-554) на основе 4-аминохромена. В основе противоопухолевого эффекта соединения АХ-554 лежат несколько механизмов: активация процессов гибели опухолевых клеток – аутофагии, вследствие снижение 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; предотвращение формирования фармакорезистент-

ности, реализующееся по пути блокады экспрессии с-MET в опухолевых клетках.

При внутрижелудочном введении АХ-554 вне зависимости от введенной дозы быстро всасывается в системный кровоток, достигая пиковой концентрации в плазме к 2 часам. Абсолютная биодоступность АХ-554, введенного в виде субстанции, в дозах 37,4 мг/кг (пропорциональна среднетерапевтической дозе для кролика) и 104,3 мг/кг (соответствует высшей терапевтической дозе для кролика), составляет более 90%. Вещество создает действующую концентрацию в легких, превышающую IC_{50} , в течение более 5 часов после регистрации пика.

Практическая значимость проведенных исследований

Разработана биологическая *in vivo* платформа для изучения фармакологических свойств перспективных лекарственных средств для лечения немелкоклеточного рака легкого. Получены исчерпывающие данные о влиянии соединения 4-аминохромена АХ-554 на ключевые элементы опухолевой прогрессии (пролиферация, миграция, апоптотические процессы, формирование фармакорезистентности), позволяющие рассматривать вещество как перспективного кандидата в лекарственное средство. Разработана аналитическая методика определения 2-аминия-7-(диэтиламино)-4-(4-метокси-бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-4Н-хромен-3-карбо-нитрила N-ацетил-аминоэтаноата в крови и ткани легких лабораторных животных.

Ценность научных работ соискателя

Основные положения и результаты диссертации полно отражены в 10 научных работах, опубликованных в ведущих отечественных и зарубежных рецензируемых изданиях, в том числе в журналах, индексируемых международными системами цитирования Web of Science и Scopus.

Внедрение результатов диссертационного исследования в практику

Важнейшие положения диссертационной работы используются в научной работе кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), внедрены в исследовательский процесс лаборатории фармакологии и отдела химии, технологии и аналитического контроля синтетических лекарственных средств АО «Всесоюзный научный центр по безопасности биологически активных веществ» (г. Старая Купавна Московской области).

Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)

Протокол исследования рассмотрен и одобрен на заседании Локального этического комитета (по медицинским и фармацевтическим наукам)

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), протокол №10 от 02.07.2020

Научная специальность, которой соответствует диссертация

Область исследований, результаты которых отражены в диссертации, соответствует пп. 3 «Исследование механизмов действия фармакологических веществ в экспериментах на животных, на изолированных органах и тканях а также на культурах клеток» и 4 «Исследование взаимодействий между организмом и лекарственными средствами, изучение их фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма. Установление связей между дозами, концентрациями и эффективностью лекарственных средств» паспорта научной специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

Основные положения диссертационного исследования полностью опубликованы в отечественных и зарубежных рецензируемых периодических научных изданиях.

По результатам исследования автором опубликовано 12 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и 3 научные статьи в зарубежных научных изданиях, индексируемых Scopus, Web of Science), 5 публикаций в сборниках материалов всероссийских и зарубежных научных конференций (из них 1 зарубежная конференция), 1 патент на изобретение Российской Федерации.

Статьи в журналах, включенных в перечень рецензируемых изданий Университета:

1. К вопросу о безопасности 4-алкил-замещенного соединения с противоопухолевым действием / М.О. Дудина, Е.В. Блинова, Сусллова И.Р. и др. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2019. – Т. 26, №1. – С. 101-107.
2. Molecular and cellular mechanisms of acute cytotoxic liver damage as potential biological targets for magnesium-containing cell-protective drug/ Marina O. Dudina, Irina R. Suslova, Mariya S. Khalzova, Juliya V. Dergunova, Evgeniya A. Kogan, Dmitry A. Roshchin, Elena A. Samyshina, Mikhail A. Morozov, Sergey S. Dudykin // Research Results in Pharmacology 4(3). – Белгород. 2018. – P.9–16
3. Репродуктивная и эмбриотоксикологическая характеристика нового противоопухолевого соединения - производного 4-аминохромена /Дудина М.О., Краско М.О., Блинова Е.В., Сусллова И.Р., Самышина Е.А., Блинов Д.С., Скачилова С.Я.// Вестник биомедицина и социология. 2020. т. 5. № 1. с. 17-22.

в изданиях, индексируемых Scopus и Web of Science:

1. Novel aminochromone derivative inhibits tumor growth on xenograft model of lung cancer in mice / E.V. Blinova, M.O. Dudina, I.R. Suslova, E.A. et al. // Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research. – 2018. – Vol. 9 (4). – P. 130-134.(Q2)
2. Programmed death-ligand 1 signaling pathway involves in bladder cancer growth and progression/ Elena A Samishina, Ekaterina V Blinova, Dmitry A Roshchin, Irina A. Suslova Dmitry S Blinov, Pavel N Zhdanov, Olga N Deryabina, Olesia V Kit'ko//Journal of Carcinogenesis. -T.18(1). – England-2019.P.3-10 (Q1)
3. Patient-Derived Non-Muscular Invasive Bladder Cancer Xenografts of Main Molecular Subtypes of the Tumor for Anti-Pd-11 Treatment Assessment/ Ekaterina Blinova, Dmitry Roshchin, Evgenya Kogan, Elena Samishina, Tatiana Demura, Suslova Irina, Olga Deryabina, Dmitry Blinov, Pavel Zhdanov, Usif Osmanov, Mikhail Nelipa // Cells.-T.8(6). -2019. – Switzerland. P.1 – 17 (Q1)

- Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

- XXVI, XXVII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» (Москва, 2019, 2020);

- Конференция «Исследования молодых ученых в решении актуальных проблем медицинской науки и практики» (Самара, 2018);

- Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье и образование в XXI веке» (Москва, 2019).

- The 19th Congress of the International Federation of Associations of Anatomists (IFAA 2019 ExCel, London, UK)

Диссертация соответствует требованиям п. 19 Положения о присуждении ученых степеней Университета и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.


Диссертация «Изучение механизмов противоопухолевого действия производного 4-аминохромона (*in vivo* и *in vitro* исследование)» по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология Суловой Ирины Рудольфовны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Заключение принято на расширенном совместном заседании кафедр оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского; фармацевтической технологии и фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФGAOY BO Первый MГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

Присутствовало на заседании 18 чел., в том числе 18 – чел., имеющих ученую степень. Результаты голосования: «за» – 18 чел., «против» – нет, «воздержалось» – нет. Протокол № 1 от 24 августа 2020 года.

Председательствующий
расширенного совместного заседания,
заведующий кафедрой оперативной хирургии
и топографической анатомии

Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский университет),
д.м.н., профессор


С.С. ДЫДЫКИН

Согласовано:

Директор Центра аттестации
научно-педагогических работников


Н.И. АРИСТЕР