

Заключение

диссертационного совета ДСУ 208.001.20 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук

аттестационное дело № 74.01-07/019-2023

решение диссертационного совета от 25 апреля 2023 года № 8

О присуждении Дерябиной Ольге Николаевна, гражданке России, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Пути преодоления химиорезистентности тройного негативного рака молочной железы в коренной популяции жителей Республики Мордовия (экспериментально-морфологическое и молекулярно-генетическое исследование)», в виде рукописи по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) и 3.3.2. Патологическая анатомия принята к защите 28 февраля 2023 года, протокол № 6/2 диссертационным советом ДСУ 208.001.20 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 № 0868/Р от 18.07.2022г.).

Дерябина Ольга Николаевна 1986 года рождения в 2009 году с отличием окончила ГОУ ВПО «Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», г. Саранск по специальности «лечебное дело».

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему: «Угнетающее влияние мелатонина и метформина на канцерогенез, индуцируемый бенз(а)пиреном в различных тканях самок мышей» защитила в

2010 году в диссертационном совете, созданном на базе НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова Росмедтехнологий.

С 2016 года работает доцентом кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии медицинского института ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева» и старшим научным сотрудником ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по настоящее время.

Диссертация «Пути преодоления химиорезистентности тройного негативного рака молочной железы в коренной популяции жителей Республики Мордовия (экспериментально-морфологическое и молекулярно-генетическое исследование)», по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) и 3.3.2. Патологическая анатомия выполнена на кафедре онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии медицинского института, ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», кафедре пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Институте клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедре фундаментальной медицины ИФИБ, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Научные консультанты:

– доктор медицинских наук, профессор, Блинова Екатерина Валериевна, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Институт

клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, профессор кафедры;

- доктор медицинских наук, доцент, Демура Татьяна Александровна ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Институт клинической морфологии и цифровой патологии, директор Института.

Официальные оппоненты:

- Шимановский Николай Львович, член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра молекулярной фармакологии и радиобиологии имени академика П.В. Сергеева, заведующий кафедрой;

- Покровский Михаил Владимирович, доктор медицинских наук, профессор федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», кафедра фармакологии и клинической фармакологии, заведующий кафедрой;

- Андреева Юлия Юрьевна, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра патологической анатомии, профессор кафедры – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И.

Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Москва в своем положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук, доцентом, Заборовским Андреем Владимировичем – заведующим кафедрой фармакологии и Рябоштановой Еленой Ивановной – профессором кафедры патологической анатомии указала, что, диссертация Дерябиной Ольги Николаевны «Пути преодоления химиорезистентности тройного негативного рака молочной железы в коренной популяции жителей Республики Мордовия (экспериментально-морфологическое и молекулярно-генетическое исследование)» является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной проблемы по разработке методов изучения и способов преодоления химиорезистентности тройного негативного рака молочной железы на основании выявления фундаментальных патоморфологических и молекулярных закономерностей, лежащих в основе ее формирования, имеющей существенное значение для фармакологии, клинической фармакологии и патологической анатомии. По новизне, актуальности решаемых задач, объему и методическому уровню проведенных исследований, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертационная работа О.Н. Дерябиной полностью соответствует требованиям п. 15 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 № 0692/Р от 06.06.2022 года, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Ольга Николаевна Дерябина, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология и 3.3.2. Патологическая анатомия.

По теме диссертационного исследования опубликовано 23 научные работы, общим объемом 9,0 печатных листа в том числе 7 научных статей в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 8 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer, 3 иные публикации по результатам исследования, 5 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Изучение фармакологической активности ЛХТ-17-19 в культурах клеток эпителиальных опухолей, экспрессирующих EGFR / Кудрявцев М. Ю., Тумутолова О. М., Дерябина О. Н., Епишкина А. А., Вавилова О. С., Гилевская Ю. С., Блинова Е. В. // Вестник «Биомедицина и социология»: 2022. – Т.7, № 3. – С. 70-74.
2. Внеэкспериментальный поиск молекул с противоопухолевой активностью и молекулярный докинг в ряду производных пиридинкарбоновых кислот / Дерябина О.Н., Кудрявцев М.Ю., Тумутолова О.М., Блинова Е.В., Епишкина А.А., Скачилова С.Я., Махрова А.А., Блинов Д.С. // Вестник «Биомедицина и социология»: 2022. – Т. 7, № 3. – С. 37-42.
3. Получение и механизм противоопухолевого действия соединения 4Н-аминохромена / Е. А. Самышина, Е. В. Блинова, М. Ю. Кудрявцев, Д. Н. Шимановский, С. Я. Скачилова, А. А. Епишкина, Д. С. Блинов, О. М. Тумутолова, Е. А. Симакина, Ю. А. Шифрин, О. Н. Дерябина, Е. В. Шилова, А. А. Махрова, К. К. Арутюнян. // Химико-фармацевтический журнал: 2022. - Т. 56, № 1. – С. 15-18.

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора биологических наук, доцента, заведующего кафедрой общей и клинической морфологии и судебной медицины, ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет

имени И.Н.Ульянова, г. Чебоксары – Голубцовой Натальи Николаевны; доктора биологических наук, доцента, профессора кафедры фармакологии Института фармации и медицинской химии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва – Киселевой Нины Михайловны; доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой общей и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород – Ловцовой Любови Валерьевны; доктора медицинских наук, доцента, заведующего отделом острой лимфообластной лейкемии, доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО, «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород - Орлинской Натальи Юрьевны; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, г. Москва – Румянцевой Юлии Васильевны.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

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» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Москва выбрана в качестве ведущей организации в связи с тем, что два из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

В связи с тем, что диссертация выполнена по двум специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) и 3.3.2. Патологическая анатомия в состав диссертационного совета с правом

решающего голоса введены пять докторов наук по специальности 3.3.2. Патологическая анатомия: Коган Евгения Алтаровна - доктор медицинских наук; Пауков Вячеслав Семенович - доктор медицинских наук; Тертычный Александр Семенович - доктор медицинских наук; Варшавский Владимир Анатольевич - доктор медицинских наук; Кактурский Лев Владимирович - доктор медицинских наук; которые являются членами диссертационного совета ДСУ 208.001.19 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного Приказом ректора № 0869 от 18.07.2022г.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Установлено, что опухолевые клетки представительниц коренного этноса региона экспрессируют EGFR с большей частотой мутаций в указанном гене.

Показано значение основных внутриклеточных механизмов – активации обратного транспорта молекул лекарственного вещества, экспрессии и мутации гена BRCA1 и экспрессии микроРНК-218 и микроРНКLet-7 – в формировании первичной резистентности клеток тройного негативного рака молочной железы к средствам стандартной противоопухолевой терапии заболевания – доксорубину, цисплатину, паклитакселу и эрлотинибу.

Установлено, что при внутрижелудочном и парентеральных (внутривенном и внутривенном) путях введения показатели ЛД50 и ЛД100 для восьми новых отечественных соединений – производных пиридинкарбоновых кислот – колеблются в диапазоне от 150 до 900 мг/кг, что в целом позволяет отнести серию соединений к умеренно токсичным или нетоксичным веществам.

Определен спектр противоопухолевой активности в ряду производных пиридинкарбоновых кислот с оптимальными токсикологическими характеристиками.

Установлены оптимальные подавляющие концентрации, составившие в культуре эстроген-зависимого рака молочной железы MCF-7 для соединения ЛХТ-13-19 – $3,8 \times 10^{-5}$ М и для соединения ЛХТ-17-19 – $1,6 \times 10^{-5}$ М. На модели сингенного лейкоза у мышей впервые установлены эффективные терапевтические дозы наиболее активных молекул: для соединения ЛХТ-13-19 – 18,9 мг/кг при внутрибрюшинном введении и для соединения ЛХТ-17-19 – 8,8 мг/кг при том же способе введения.

Доказано, что соединение N-(5-метилпиридин-2-ил)-3-пиридинкарбоксамида (ЛХТ-13-19) неэффективно в отношении культуры тройного негативного рака молочной железы, экспрессирующей BCRP.

Показано, что после трех раундов культивации органоидной культуры тройного негативного рака молочной железы с соединением активируется механизм вторичной резистентности, связанный с эффлюксом молекулы из клетки. При этом доказано, что клетки тройного негативного рака молочной железы первично высокочувствительны к соединению ЛХТ-17-19, вторичная резистентность формируется слабо и она не связана с обратным транспортом молекулы и гиперэкспрессией мутантного гена BRCA1.

Установлен наиболее выраженный аффинитет молекулы вещества ЛХТ-17-19 к киназе C-abl, рецептору CSF1 и киназному центру EGFR.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

Впервые разработана воспроизводимая платформа ксенографтного тройного негативного рака молочной железы представительницы коренной нации Республики Мордовия, пригодная для персонализированной трансляционной медицины и фундаментальных патоморфологических и фармакологических исследований. С использованием платформы у гуманизированных мышей BALB/c nu/nu установлено противоопухолевое и

антиметастатическое действие ЛХТ-17-19 как кандидата в антибластомное лекарственное средство. Впервые показана взаимосвязь между развитием противоопухолевого эффекта и подавлением экспрессии маркера канцерогенеза EGFR, а также экспрессией некоторых микроРНК, для соединения ЛХТ-17-19 на ксенографтной модели тройного негативного рака молочной железы.

Результаты исследования позволяют расширить современные представления о популяционных, патоморфологических и фармако-эпидемиологических особенностях тройного негативного рака молочной железы в Российской Федерации.

Полученные экспериментальные результаты, раскрывающие важнейшие механизмы формирования резистентности тройного негативного рака молочной железы к средствам стандартной терапии, после соответствующей клинической валидации могут транслироваться в практику.

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

Материалы проведенной диссертационной работы используются в учебной работе кафедр клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, кафедры фармацевтической технологии и фармакологии Института профессионального образования, научных подразделений Института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (г. Москва), учебной и исследовательской работе кафедры нормальной и патологической анатомии, онкологии с курсом лучевой терапии и лучевой диагностики медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева» (г. Саранск), работе научного семинара кафедры фундаментальной медицины ИФИБ ФГАОУ ВО НИЯУ МИФИ, внедрены в научно-исследовательскую работу отдела химии, технологии и аналитического контроля синтетических лекарственных средств

АО «Всесоюзный научный центр по безопасности биологически активных веществ» (г. Старая Купавна Московской области), ИФИБ ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»» (г. Москва).

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

Достоверность выводов и основных положений диссертационной работы подтверждается неукоснительным следованием принципам биомедицинской этики при проведении исследований с участием человека, биологического материала человека, исследований с участием лабораторных животных; соблюдением требований к формированию экспериментальных групп, тщательно разработанным дизайном и статистическим планом работы; использованием современных международно-признанных стандартов, методов и способов фармакологического, патологоанатомического, молекулярно-генетического, медико-социологического исследования; применением сертифицированных культур клеток и лабораторных животных, современного оборудования, расходных материалов и реактивов, лицензионного программного обеспечения и адекватных методов анализа и статистической обработки полученных данных. Теория диссертации построена на проверяемых фактах и согласуется с опубликованными данными по ее теме. Идея диссертационного исследования базируется на анализе специальной литературы (336 источников, из них 111 отечественных, 225 зарубежных). Задачи работы поставлены адекватно, с применением современных методов статистической обработки материала: при нормальном распределении признака для сравнения двух групп использовали t-критерий Стьюдента, при сравнении более двух совокупностей – ANOVA с последующим применением критерия Тьюки или Ньюмена-Кейлса, при ненормальном распределении признака - критерий Манна-Уитни для сравнения двух совокупностей и критерий Крускала-Уолиса при сравнении более двух совокупностей. В анализе использован пакет программ по статистике STATA (США). Используются современные методики сбора и

обработки исходной информации. Достоверность исследований подтверждается точностью регистрации первичной документации, в которой полностью отражен объем проведенных исследований. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из содержания диссертации, отражают решение поставленных задач, научно аргументированы и имеют научно-практическую значимость. Автореферат соответствует содержанию диссертации. По теме диссертации опубликовано 23 научных работ, в том числе 7 научных статей в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 8 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer, 3 иные публикации по результатам исследования, 5 публикаций – в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Личный вклад соискателя состоит в том, что: автор участвовал в формировании концептуального ядра диссертационного исследования, выработке дизайна, плана работы, проверке актуальности и новизны избранной темы и ее соответствия фронтальному направлению развития современной мировой медицинской науки, в выборе необходимых и адекватных поставленным цели и задачам методов и способов выполнения фармакологического, патологоанатомического, токсикологического, молекулярного, фармакокинетического, докингового и культурального разделов работы, ведении базы данных и документов исследования, непосредственном и включенном участии в выполнении всех экспериментов и лабораторных исследований, обработке результатов работы, написании публикаций по теме диссертации, личном написании автореферата и рукописи работы.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью соответствует требованиям п. 15

«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 от 06.06.2022 г. №0692/Р, предъявляемым к докторским диссертациям.

В ходе защиты диссертации оппоненты задали уточняющие вопросы по результатам исследования.

Соискатель Дерябина Ольга Николаевна дала развернутые ответы на задаваемые ей вопросы и, опираясь на полученные в исследовании данные, аргументировала свою точку зрения: в том числе о практической значимости полученных результатов.

На заседании 25 апреля 2023 года диссертационный совет принял решение: за решение научной проблемы по разработке эффективных путей преодоления резистентности клеток тройного негативного рака молочной железы к фармакологическому воздействию на основе идентификации клеточных драйверов и молекулярных механизмов нечувствительности на примере национальной субпопуляции с идентификацией и обоснованием перспектив применения новых лекарственных веществ молекулярно-направленного действия – совокупность которых представляет новые научно-обоснованные технологические решения, внедрения которых вносит значительный вклад в разработку терапии онкологических заболеваний и повышения эффективности лечения, присудить Дерябиной Ольге Николаевне ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 10 докторов наук по специальностям рассматриваемой диссертации (5 докторов наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) и 5 докторов наук по специальности 3.3.2. Патологическая анатомия), участвовавших в

заседании, из 26 человек, входящих в состав совета (дополнительно введены на разовую защиту 5 человек), проголосовали: за присуждение ученой степени – 19, против присуждения ученой степени – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель
диссертационного совета

Ученый секретарь
диссертационного совета



Ших Евгения Валерьевна

Дроздов Владимир Николаевич

«27» апреля 2023 года