

## ОТЗЫВ

### на автореферат диссертационной работы

**Дерябиной Ольги Николаевны «Пути преодоления химиорезистентности тройного негативного рака молочной железы в коренной популяции жителей Республики Мордовия (экспериментально-морфологическое и молекулярно-генетическое исследование)», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук в Диссертационный совет ДСУ 208.001.20 на базе ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальностям: 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, 3.3.2. Патологическая анатомия**

Актуальность темы диссертационного исследования Дерябиной Ольги Николаевны не вызывает сомнений. В настоящее время злокачественные новообразования занимают второе место в мире среди причин смертности населения. Тройной негативный рак молочной железы относится к подгруппе рака молочной железы, характеризующейся отсутствием эстрогеновых рецепторов, прогестероновых рецепторов и рецепторов эпидермального фактора роста человека 2-го типа. Тройной негативный рак молочной железы является одним из наиболее изучаемых подтипов в связи с агрессивностью клинического течения и незначительным числом молекулярных мишеней. Это - агрессивная форма заболевания, при которой высока частота рецидивов и метастазирования, а также отмечается неполный ответ на неoadьювантную химиотерапию. При прогрессировании заболевания химиорезистентность формируется в течение нескольких месяцев, практически во всех случаях. В связи с этим необходимость разработки персонализированной стратегии в отношении каждого случая тройного негативного рака молочной железы чрезвычайно высока.

Диссертационная работа Дерябиной Ольги Николаевны посвящена решению одной из актуальных проблем онкофармакологии – поиску 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.

Достоверность выводов и основных положений диссертационной работы подтверждается соблюдением принципов биомедицинской этики при

проведении исследований с участием человека, его биологического материала, лабораторных животных; соблюдением требований к формированию экспериментальных групп, тщательно разработанным дизайном и статистическим планом работы; использованием современных методов медико-социологического, фармакологического, патологоанатомического, молекулярно-генетического исследований; лицензионного программного обеспечения и методов анализа и статистической обработки полученных данных.

В диссертационном исследовании впервые показано, что соединения пиридинкарбоновых кислот представляют собой перспективный класс соединений, обладающих высоким противоопухолевым потенциалом. Установлено, что наибольшее научно-практическое значение имеет соединение дигидроакридина с лабораторным шифром ЛХТ-17-19, продемонстрировавшее высокий цитостатический потенциал в опытах на двухмерных и трехмерных опухолевых культурах, при курсовом внутрибрюшинном введении показавшее противоопухолевую активность на ксенографтной модели тройного негативного рака молочной железы. Указанное соединение подавляет рост опухолевого узла как при сравнении с контролем, так и с таргетным препаратом эрлотинибом, повышает выживаемость животных и ограничивает метастатический процесс. Автором впервые доказано, что к соединению отсутствует первичная фармакорезистентность клеток тройного негативного рака молочной железы, медленно формируется вторичная резистентность, не связанная с обратным транспортом молекулы из клеток, по силе сродства ЛХТ-17-19 к активному центру макромолекулы рецептора эпидермального фактора роста вещество превосходит таргетный препарат эрлотиниб. Следовательно, вещество может рассматриваться в качестве кандидата таргетного противоопухолевого препарата с высоким прогнозируемым потенциалом эффективности в отношении тройного негативного рака молочной железы у представителей коренного этноса Республики Мордовия.

Результаты диссертационной работы опубликованы в 23 научных работах, в том числе 7 научных статей в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России, 8 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer, и представлены на международных и всероссийских научных конференциях. Замечаний по автореферату не имею.

## Заключение

Диссертационная работа Дерябиной Ольги Николаевны «Пути преодоления химиорезистентности тройного негативного рака молочной железы в коренной популяции жителей Республики Мордовия (экспериментально-морфологическое и молекулярно-генетическое исследование)», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, соответствует полностью 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 от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Дерябина Ольга Николаевна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям: 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, 3.3.2. Патологическая анатомия.

Заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии  
ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

доктор медицинских наук, доцент



Любовь Валерьевна Ловцова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России)

Адрес: 603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

Телефон: +7 (831) 422-13-33 (3351)

E-mail: farmkaf@pimunn.ru

Подпись доктора медицинских наук, доцента Л.В. Ловцовой заверяю:

Заведующий научной частью ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России,

кандидат медицинских наук, доцент



Елена Димитрова Божкова

05.03.2023 г.

