

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Корокина М.В. на диссертацию Сусловой Ирины Рудольфовны «Изучение механизмов противоопухолевого действия производного 4-аминохромена (*in vivo* и *in vitro* исследование)», представленную в диссертационный совет ДСУ 208.001.11, созданный на базе ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Актуальность избранной темы исследования

Одним из наиболее существенных обстоятельств, ограничивающих клиническое использование противоопухолевых лекарственных средств, является их высокая токсичность и малая широта терапевтического действия. Недостаточная безопасность химиопрепаратов диктует необходимость поиска новых фармакологических средств, подходов, позволяющих обеспечивать высокую активность и хорошую переносимость при курсовом введении. Создание перспективных подходов к лечению злокачественных новообразований, включающих использование препаратов моноклональных антител, высокоспецифичных рецепторных антагонистов позволило повысить селективность противоопухолевого действия, но не решило проблему безопасности, продолжающую быть одним из наиболее значимых лимитирующих обстоятельств при выборе метода лечения.

Одним из перспективных классов веществ с небольшой прямой цитотоксической активностью, селективно подавляющих синтез структурного онкогена в опухолевых клетках – тубулина-бета класса 3, а также ингибирующих внутриклеточные рецепторные киназы, в том числе

тирозинкиназу анапластической лимфомы, являются производные 2-амино-4Н-хроменов.

В нашей стране разработана экономически обоснованная фармацевтическая технология получения веществ рассматриваемой химической природы с высокой степенью выхода конечного продукта. Одним из достоинств представителей 2-амино-4Н-хроменов является их высокая биодоступность при энтеральном применении, что открывает широкие перспективы для создания пероральной лекарственной формы.

В этой связи исследование Сусловой Ирины Рудольфовны, посвященное изучению механизмов противоопухолевого действия 4-алкил-замещенного соединения класса аминохроменов АХ-554, а также определению основных параметров системной и тканевой кинетики вещества, представляется безусловно актуальным.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Использованные автором методы исследования полностью отвечают поставленным цели и задачам. Диссертантом на основе самостоятельно выдвинутой гипотезы и дизайна проведена разработка оригинальной экспериментальной ксенографтной модели человеческого немелкоклеточного рака легкого с использованием в качестве акцептора атимических иммунодефицитных облученных мышей-самок BALB/c nu/nu с пересаженными человеческими лимфоцитами в качестве биологической платформы для изучения механизма действия АХ-554.

Диссертантом с применением валидных методов установлен механизм противобластомного действия 2-аминия-7-(диэтиламино)-4-(4-метоксибензо[d][1,3] диоксол-5-ил)-4Н-хромен-3-карбонитрила N-ацетил-аминоэтаноата (АХ-554) на основе 4-аминохромена, в частности, доказано влияние вещества на процессы деления опухолевых клеток и их программируемую гибель; разработана аналитическая методика определения

концентрации АХ-554 в биологических жидкостях и тканях. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации логично вытекают из результатов проведенного исследования. Проанализированы отечественные и зарубежные работы по теме диссертации и подготовлены необходимые публикации, отражающие основное содержание работы.

Научная новизна и теоретическая значимость работы

Диссертантом впервые осуществлено создание специальной лабораторной *in vivo* модели для исследования противоопухолевого действия перспективных лекарственных веществ с использованием в качестве носителя человеческой опухоли иммунодефицитных гуманизированных мышей.

Автором показано, что в основе антибластомного действия соединения аминокромена АХ-554 лежит ряд механизмов: индукция процессов гибели опухолевых клеток – аутофагии, за счет снижения экспрессии рецепторной тирозинкиназы анапластической лимфомы, апоптоза вследствие селективного ингибирования экспрессии каспазы-3 и активации Bcl-2.

Кроме того, автором установлено антипролиферативное действие соединения, реализующееся как за счет снижения синтеза структурного белка микротрубочек – тубулина-бета 3 мономера – в опухолевых клетках, так и вследствие угнетения интенсивности его полимеризации. Немаловажным обстоятельством, обуславливающим новизну работы, является описанное диссертантом предотвращение формирования фармакорезистентности к АХ-554, реализующееся по пути блокады экспрессии c-MET в опухолевых клетках.

Автором разработана оригинальная аналитическая методика определения тканевой и плазменной концентрации производного хромена. При изучении системной кинетики вещества установлено, что при внутрижелудочном введении АХ-554 во всех вводимых дозах быстро всасывается в системный кровоток, достигает пиковой концентрации в плазме через 2 часа. Абсолютная биодоступность АХ-554 в дозах 37,4 мг/кг (средне-

терапевтическая доза для кролика) и 104,3 мг/кг (высшая терапевтическая доза для кролика), составляет более 90%. Вещество создает действующую концентрацию в легких, превышающую IC_{50} , в течение более 5 часов после регистрации пика. Достоверность результатов выполненных исследований представляется вполне убедительной и основывается на принципах научной доказательности.

Практическая значимость

Полученные И.Р. Сусловой научные результаты имеют большую практическую значимость, поскольку открывают широкие горизонты разработки и последующего применения перспективного отечественного вещества, обладающего противоопухолевым эффектом на экспериментальной модели человеческой опухоли легкого. Практическое значение работы обусловлено и тем, что АХ-554 обладает оптимальным фармакокинетическим профилем, создает действующую концентрацию в легких и имеет высокую биодоступность при внутрижелудочном введении и в перспективе может назначаться внутрь.

Большое практическое значение имеет и разработанная автором экспериментальная платформа, которая может быть использована для исследования активности, безопасности, механизмов действия и фармакокинетики потенциальных лекарственных средств.

Общая характеристика работы

Во введении И.Р. Суслова грамотно обосновывает актуальность выбранной темы диссертационного исследования. Литературный обзор посвящен освещению фармакологии противоопухолевых лекарственных средств растительного происхождения. В частности, представлены их современные классификации, изложены механизмы антибластомного действия, место и роль агентов природного происхождения в современной онкофармакологии.

Во второй главе диссертант подробно описала материалы и методы исследования. Дана детальная характеристика исследуемого вещества, описаны подходы к выбору доз и режимов введения. Изложены подходы к постановке экспериментов и используемые методы фармакологического, иммуноферментного, иммуногистохимического и фармакокинетического исследования. В третьей главе автор исчерпывающе изложила результаты исследования механизмов действия АХ-554 с использованной разработанной ею ксенографтной модели, в частности, влияния вещества на процессы апоптоза, концентрацию и полимеризацию тубулина-бета 3, активность ALK-зависимого сигнального пути. Четвертая глава посвящена исследованию системной и тканевой кинетике АХ-554 при внутривенном и внутрижелудочном введении в опытах на кроликах и крысах. В заключении автор систематизирует полученные результаты, умело используя современные литературные данные для обоснования справедливости своих научных суждений.

Цель работы полностью соответствует теме диссертации, а сформулированные задачи нашли аргументированные ответы. План построения диссертационного проекта соответствует классической традиции, сама работа изложена на 128 страницах текста, иллюстрирована 23 рисунками, 11 таблицами и состоит из введения, главы 1 (обзора литературы), главы 2 (материалы и методы исследования), глав 3-5 с описанием полученных собственных результатов, обсуждения результатов, выводов и заключения. Библиографический список содержит выходные данные 232 литературных источников, из которых 225 – иностранных.

По теме диссертации автор опубликовала 12 работ, из которых 3 статьи – в рецензируемых журналах из перечня ВАК при Минобрнауки России, 3 статьи – в журналах, входящих в базы цитирования Scopus и Web of Science. И.Р. Сулова является соавтором патента на изобретение РФ, также оформленным по результатам диссертационного исследования.

Автореферат диссертационной работы И.Р. Суловой полностью соответствует рукописи диссертации.

Общие замечания по диссертационной работе

В целом диссертационная работа производит хорошее впечатление. Принципиальных замечаний по работе нет. Вместе с тем, при ознакомлении с диссертацией возникли вопросы, на которые в продолжение научной дискуссии хотелось бы получить ответы:

1. Какие механизмы лежат в основе антиметастатического действия АХ-554?
2. Что лежит в основе формирования действующей концентрации АХ-554 в легочной ткани?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Суловой Ирины Рудольфовны «Изучение механизмов противоопухолевого действия производного 4-аминохромена (*in vivo* и *in vitro* исследование)» является самостоятельным, законченным научным квалификационным исследованием, содержащим новое решение актуальной задачи по разработке перспективных противоопухолевых лекарственных средств, обладающих высокой активностью при системном применении, что имеет важное научное и практическое значение для фармакологии и клинической фармакологии. По своей актуальности, научной новизне, практической значимости, объему выполненных исследований диссертационная работа 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 медицинских наук, а ее автор, Ирина Рудольфовна Сулова, заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент

профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии
Федерального государственного автономного образовательного учреждения
высшего образования «Белгородский государственный национальный
исследовательский университет», Министерство науки и высшего
образования Российской Федерации, доктор медицинских наук, доцент

Михаил Викторович Корокин



Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85 Тел: +7(929)003-86-83.
Электронная почта – mkorokin@mail.ru

Подпись д.м.н., доцента М.В. Корокина заверяю:

