

УТВЕРЖДАЮ
Первый проректор ФГБОУ ВО «МГУ
им. Н.П. Огарёва», д.т.н., профессор
П. В. Сенин
_____ 2022 года



УТВЕРЖДАЮ
Проректор по научно-
исследовательской работе ФГАОУ ВО
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский
Университет) к.м.н., доцент



Д.В. Бутнару
_____ 2022 года

УТВЕРЖДАЮ
Проректор ФГАОУ ВО НИЯУ
«МИФИ», д.т.н., профессор
Н.И. Каргин
_____ 2022 года



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва» Министерство науки и высшего образования Российской Федерации, федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) и федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»», Министерство науки и высшего образования Российской Федерации на диссертационную работу «Пути преодоления химиорезистентности тройного негативного рака молочной железы в коренной популяции жителей Республики Мордовия (экспериментально-морфологическое и молекулярно-генетическое исследование)»

Диссертационное исследование Дерябиной Ольги Николаевны «Пути преодоления химиорезистентности тройного негативного рака молочной железы в коренной популяции жителей Республики Мордовия (экспериментально-морфологическое и молекулярно-генетическое исследование)» выполнено на кафедрах онкологии с курсом лучевой

Н.И. Каргин

диагностики и лучевой терапии медицинского института федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Министерство науки и высшего образования Российской Федерации, клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Института клинической морфологии и цифровой патологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедре фундаментальной медицины ИФИБ федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»», Министерство науки и высшего образования Российской Федерации.

Дерябина Ольга Николаевна в 2009 году с отличием окончила ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва» по специальности «Лечебное дело».

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук защищена в диссертационном совете Д 208.052.01 при НИИ онкологии им. Н.П. Петрова Росмедтехнологий в 2010 году.

В период подготовки диссертации Дерябина О.Н. работала в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва» в должности доцента кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии медицинского института, старшего научного сотрудника федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»», Министерство науки и высшего образования Российской Федерации

Соискатель Дерябина О.Н. в настоящее время работает в должности доцента кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии медицинского института федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва», г. Саранск и старшего научного сотрудника федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский

ядерный университет «МИФИ»», Министерство науки и высшего образования Российской Федерации

Научные консультанты – Блинова Екатерина Валериевна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, профессор кафедры;

Демура Татьяна Александровна, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Институт клинической морфологии и цифровой патологии, директор Института.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Актуальность темы исследования

Рак молочной железы (РМЖ) находится на втором месте в структуре онкологической заболеваемости и поражает четверть женщин со ЗНО. В то же время смертность от заболевания существенно ниже в развитых странах, где наблюдается высокая выживаемость пациенток с этим заболеванием [WHO, 2017]. Тройной негативный (трижды-негативный, ТН) РМЖ представляет собой агрессивную форму заболевания с высокой частотой метастазирования и рецидивирования, известен крайне гетерогенным ответом на стандартную химиотерапию, при этом почти 50% впервые диагностированных неоплазий имеют неполный ответ на неoadъювантную химиотерапию. Вследствие потери клетками опухоли эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, а также отсутствия экспрессии человеческого эпидермального фактора роста 2 типа (HER2), эффективная терапия предполагает применение наиболее эффективных таргетных лекарственных препаратов [Foulkes et al., 2010; Howlader, 2014]. До 30-40% пациентов, находящихся на адъювантной химиотерапии с остаточной опухолью, имеют плохой прогноз с 40-80% риском рецидива и смерти в течение 2-3 лет после установления диагноза [Carey, 2017; Leidtke, 2018; Minckewitz et al., 2019].

Несмотря на значительные достижения в области противоопухолевой фармакологии, химиотерапия, включающая различные комбинации лекарственных средств, повреждающих ДНК опухолевых клеток

(антрациклиновые антибиотики, препараты платины, алкалоиды) и ингибиторы митоза (таксаны) остаются средствами выбора при первичном ТН РМЖ [Bianchini et al., 2016; Leidtke, 2018; Minckewitz et al., 2019; O’Rielly et al., 2015]. У пациенток с прогрессией заболевания химиорезистентность формируется практически во всех случаях в течение нескольких месяцев. В настоящее время в мире нет ни одного зарегистрированного низкомолекулярного таргетного препарата, показавшего высокую эффективность и безопасность в терапии ТН РМЖ [Seashore et al., 2019].

Описанные обстоятельства диктуют необходимость разработки персонализированной стратегии в отношении каждого случая ТН РМЖ. Все это определяет актуальность темы диссертационного исследования, его теоретическую и практическую значимость, а также правильность поставленной цели и задач исследования.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Автор принимала участие 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. О.Н. Дерябина участвовала в апробации результатов исследования на форумах различного уровня и опубликовала основные результаты исследования в рецензируемых научных изданиях (21), в том числе журналах, включенных в перечень ВАК при Минобрнауки России (9) и журналах, индексируемых международными системами цитирования Web of Science и Scopus (8).

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность научных результатов 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.

Новизна и практическая значимость исследования

Впервые проведена комплексная экспериментально-морфологическая и молекулярно-генетическая разработка фармакологических подходов преодоления химиорезистентности тройного негативного рака молочной железы в коренной популяции Республики Мордовия.

Впервые в эпидемиологическом исследовании установлен рост заболеваемости ТН РМЖ, при этом опухоль, представленная, как правило, протоковой карциномой, преимущественно экспрессирует *EGFR* с высоким уровнем мутационной нагрузки; впервые доказано, что в основе первичной химиорезистентности ТН РМЖ к стандартным препаратам неоадьювантной и адьювантной терапии лежат активация обратного транспорта молекул, мутации генов, кодирующих молекулы-мишени, а также изменения внутриклеточной сигнализации, опосредованные специфическими микроРНК.

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 показало противоопухолевую активность на ксенографтной модели тройного негативного рака молочной железы: подавляло рост опухолевого узла как при сравнении с контролем, так и с таргетным препаратом эрлотинибом, повышало выживаемость животных и ограничивало метастатический процесс. Впервые доказано, что к соединению отсутствует первичная фармакорезистентность клеток ТН РМЖ, медленно формируется вторичная резистентность, не связанная с обратным транспортом молекулы из клеток, по силе средства ЛХТ-17-19 к активному центру макромолекулы рецептора эпидермального фактора роста вещество

превосходит таргетный препарат эрлотиниб. Следовательно, вещество может рассматриваться как кандидат в таргетный противоопухолевый препарат с высоким прогнозируемым потенциалом эффективности в отношении ТН РМЖ у представителей коренного этноса Республики Мордовия.

Ценность научной работы соискателя

Заключается в том, что она позволяет расширить современные представления о популяционных, патоморфологических и фармакоэпидемиологических особенностях ТН РМЖ в Российской Федерации. Полученные экспериментальные результаты, раскрывающие важнейшие механизмы формирования первичной и вторичной фармакорезистентности опухолевых клеток ТН РМЖ к средствам стандартной терапии, после соответствующей клинической валидации могут транслироваться в практику.

Разработанная и валидированная биологическая платформа ксенографтного ТН РМЖ, экспрессирующего EGFR, может быть широко применена как *in vivo* патоморфологический эквивалент канцерогенеза для изучения биологии опухолевого роста и прогрессии, а также в качестве модели при проведении трансляционных исследований в онкофармакологии.

Полученные результаты об острой токсичности, особенностях реализации антибластомной активности ряда соединений пиридинкарбоновых кислот расширяет современные представления об этой группе веществ и может быть использована в дальнейшем как для поиска новых перспективных молекул, так и для более углубленного изучения уже существующих соединений – кандидатов в лекарственные средства.

Реализация результатов исследований

Результаты диссертационного труда внедрены и 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 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 медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева» (г. Саранск), 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).

По результатам исследования автором опубликовано 23 работы, в том числе 8 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), 2 иные публикации по результатам исследования, 5 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 1 зарубежных конференций).

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/ВАК при Минобрнауки России:

1. Динамика патоморфологических изменений в тканях паренхиматозных органов у крыс в условиях экспериментальной гепатомы зайдела на фоне применения доксорубицина и нанодоксорубицина / Карьгина И.В., Медвежонков В.Ю., Плотникова Н.А., Дерябина О.Н., Чаиркина Н.В. // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2018. № 1 (45). С. 5-17.
2. Сравнительный морфологический анализ нефротоксичности доксорубицина и наноструктурированного доксорубицина в условиях перевиваемого канцерогенеза / Чаиркин И.Н., Чаиркина Н.В., Дерябина О.Н., Медвежонков В.Ю., Калмин О.В. // Морфологические ведомости. 2018. Т. 26. № 2. С. 45-48.
3. Молекулярный докинг потенциальных мишеней перспективного отечественного противоопухолевого соединения ЛХТ-13-19 / Самышина Е. А., Дерябина О. Н., Кудрявцев М. Ю., Тумутолова О. М., Блинова Е. В. // Вестник «Биомедицина и Социология»: – 2021. – Т. 6, № 4. – С. 91-96.
4. К вопросу о противоопухолевой активности нового соединения–производного пиридина / Кудрявцев М. Ю., Дерябина О. Н., Самышина Е. А., Арутюнян К. К., Епишкина А. А. // Вестник «Биомедицина и Социология»: – 2021. – Т. 6, № 4. – С. 52-59.
5. Изучение фармакологической активности производного аминокромена при лечении рака молочной железы (экспериментальное исследование) / Дерябина О. Н., Блинова Е. В., Самышина Е. А., Демур Т. А., Епишкина А. А., Дудина М. О., Тумутолова О. М. // Вестник «Биомедицина и социология»: – 2021. – Т. 6, № 2. – С. 12-19.

6. 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.

7. 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.

8. Морфологическая и иммуногистохимическая валидация персонализированной биологической *in vivo* платформы немелкоклеточного рака легкого человека / Епишкина А.А., Дерябина О.Н., Тумутолова О.Н., Блинов Д.С., Махрова А.А., Брыкин Г.В., Шимановский Д.Н., Блинова Е.В. // Журнал анатомии и гистопатологии – 2022. Т11.,№3 С. 37-42

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные, индексируемые базы данных Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer:

1. Programmed death-ligand 1 signaling pathway involves in bladder cancer growth and progression/ E.A. Samishina, E.V. Blinova, D.A. Roshchin, I.A. Suslova, D.S. Blinov, P.N. Zhdanov, O.N. Deryabina, O.V. Kit'ko // Journal of Carcinogenesis. – 2019. – Vol. 18(1). – P. 3-10.

2. Patient-Derived Non-Muscular Invasive Bladder Cancer Xenografts of Main Molecular Subtypes of the Tumor for Anti-Pd-11 Treatment Assessment / E. Blinova, D. Roshchin, E. Kogan, E. Samishina, T. Demura, O. Deryabina, I. Suslova, D. Blinov, P. Zhdanov, U. Osmanov, M. Nelipa, A. Kaprin // Cells. – 2019. – Vol. 8(6). – P. 1-17.

3. Patient-Derived Non-Muscular Invasive Bladder Cancer Xenografts of Main Molecular Subtypes of the Tumor for Anti-Pd-11 Treatment Assessment / E. Blinova, D. Roshchin, E. Kogan, E. Samishina, T. Demura, O. Deryabina, I. Suslova, D. Blinov, P. Zhdanov, U. Osmanov, M. Nelipa, A. Kaprin // Cells. – 2019. – Vol. 8(6). – P. 1-17.

4. Relapse-free survival and pd-11 expression in first high-and low-grade relapsed luminal, basal and double-negative p53-mutant non-muscular invasive bladder cancer depending on previous chemo-and immunotherapy / Blinova E., Enikeev, D., Roshchin, D., Samyshina, E., Deryabina, O., Tertychnyy, A., Blinov, D., Kogan, E., Dudina, M., Barakat, H., Merinov, D., Kachmazov, A., Serebrianyi, S., Potoldykova, N., Perepechin, D. // Cancers. - 2020. - Vol. 12(5). – P. 1-16.

5. Expression of p53 protein associates with anti-pd-11 treatment response on human-derived xenograft model of gata3/cr5/6-negative recurrent nonmuscular invasive bladder urothelial carcinoma / Blinova E., Samishina E., Deryabina O., Blinov D. Roshchin D., Shich E, Tumutolova O., [et al.] // Molecular Sciences. - 2021. - Vol. 2(11). - P. 1-18.

6. Противоопухолевое действие нового производного дигидроакридина на экспериментальной модели рака мочевого пузыря / Е. В. Блинова, О. Н. Дерябина, М. Ю. Кудрявцев, О. М. Тумутолова, А. А. Махрова, Д. С. Блинов, А. А. Епишкина, Ю. С. Гилевская, Е. А. Самышина, С. Я. Скачилова, К. К. Арутюнян. // Экспериментальная и клиническая фармакология: - 2022. – Т. 83, № 9. – С. 8-12

7. 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.

8. Antitumor activity of the pyridine derivative/ E.V. Blinova, A.A. Epishkina, O.M. Tumutolova, O.N. Deryabina, S.Ya. Skachilova, M. Yu. Kudriavtsev, E.V. Shikh, O.S. Vavilova, Y. S. Gilevskaya, G.V. Brykin, A.A. Makhrova, D.S. Blinov // Research Result in Pharmacology: 2022. – Т. 8, № 3. – С. 81-86.

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

1. 4-алкил-замещенное производное 2-аминохромена подавляет рост и метастазирование ксенографтной аденокарциномы легкого / Е.А. Самышина, М.О. Дудина, Е.В. Блинова, И.Р. Сусллова, О.Н. Дерябина, Д.С. Блинов, П.Н. Жданов, В.И. Шаробаро // Сеченовский Вестник.– 2019. – Т. 2(2). – С. 15-20.

2. Подавление роста и метастазирования ксенографтной аденокарциномы легкого 4-алкил-замещенным производным 2-аминохромена / Е.А. Самышина, М.О. Дудина, Е.В. Блинова, И.Р. Сусллова, О.Н. Дерябина, Д.С. Блинов, П.И. Жданов // Сеченовский вестник: 2019. – Т. 10, № 2. – С. 5-11

Материалы конференций по теме диссертационного исследования

1. Изучение безопасности производного аминохромена, обладающего противоопухолевой активностью / Е.В. Блинова, М.О. Дудина, И.Р. Сусллова, М.О. Краско, О.Н. Дерябина, Д.С. Блинов, С.Я. Скачилова, Е.А. Самышина // Мат. XXVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – М., 2020. – С. 5.

2. Development of patient-derived PD-L1-expressing grade 2 non-muscular invasive bladder cancer in NOG/SCID female mice / E. Blinova, D. Roshchin, E. Samishina, I. Suslova, O. Deryabina, P. Zhdanov, D. Blinov, A. Chudaikin, T. Bogoyavlenskaya, Yu. Vasiliev // *Journal of anatomy*. – 2020. – Vol. 236, Suppl. 1. – P. 139-140.

3. Новое соединения пиридина обладает противоопухолевым эффектом *in vivo* / Шимановский Д.Н., Кудрявцев М.Ю., Дерябина О.Н., Самышина Е.А. // Тезисы «Здоровье и образование в 21 веке»: 2021. – Т. 2, № 2. – С. 58-61.

4. Пути экспрессии FGFR3 для безрецидивной выживаемости пациентов с первичным мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря / Блинова Е.В., Жданов П.Н., Рошин Д.А., Епишкина А.А., Самышина Е.А., Дерябина О.Н., Блинов Д.С., Демура Т.А., Шимановский Д.Н. // Тезисы «Четвертый международный форум онкологии и радиологии»: 2021. – С. 77-78.

5. Прогнозирование противоопухолевого действия нового соединения пиридинкарбоновой кислоты / Блинова Е.В., Дерябина О.Н., Самышина Е.А., Кудрявцев М.Ю., Епишкина А.А., Скачилова С.Я., Блинов Д.С. // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022. Т. 21. № S2. С. 80.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Неблагоприятная эпидемиологическая ситуация с распространенностью, течением и результатами лечения пациенток – представительниц коренных этнических групп Республики Мордовия, страдающих раком молочной железы, во многом обусловлена преобладанием в структуре заболевания протоковой карциномы тройного негативного молекулярного типа, с высокой экспрессией гена *EGFR* и высокой мутационной нагрузкой в указанном гене.

2. В основе формирования первичной и вторичной резистентности к средствам стандартной противоопухолевой адьювантной и неоадьювантной терапии заболевания лежат такие молекулярные механизмы как активация обратного транспорта молекул действующего вещества (в отношении доксорубина и паклитаксела), экспрессия гена *BRCA1* и функционально связанных генов (для препаратов платиновой группы), гиперэкспрессия регуляторной микроРНК *Let-7*.

3. Соединения пиридинкарбоновых кислот представляют собой большой класс умеренно-токсичных или нетоксичных веществ при внутрижелудочном и парентеральных путях введения, обладающих высоким

противоопухолевым потенциалом в отношении клеточных линий эпителиальных злокачественных неоплазий человека и сингенных гемобластозов животных. Наиболее перспективным соединением по результатам количественного анализа «структура – активность», острого токсикологического исследования и комплексного изучения в условиях *in vitro*, в том числе на высокотехнологичной персонализированной трехмерной микромодели органоидов ТН РМЖ человека, является 9-аминия-3,3-диметил-3,4-дигидроакридин-1(2H)-она 2-гидроксипутандиоат.

4. У 9-аминия-3,3-диметил-3,4-дигидроакридин-1(2H)-она 2-гидроксипутандиоат (соединение ЛХТ-17-19) по результатам молекулярного докинга установлена высокая афинность и энергия связывания с каталитическим центром киназы EGFR; в экспериментах в культурах опухолевых клеток BT20 и MDA-MB-231, а также HCC1937/^{WT}BRCA1 доказано отсутствие первичной резистентности к соединению ТН РМЖ, обусловленной активацией обратного транспорта молекул, активацией экспрессии мутантного гена *BRCA1*.

5. Разработана, воспроизведена в лабораторных условиях и валидирована персонализированная этноориентированная ксенографтная патоморфологическая модель EGFR-экспрессирующего тройного негативного рака молочной железы, пригодная для проведения трансляционных и фундаментальных исследований. В эксперименте на ксенографтной модели установлено, что 9-аминия-3,3-диметил-3,4-дигидроакридин-1(2H)-она 2-гидроксипутандиоат (соединение ЛХТ-17-19) подавляет опухолевый рост и прогрессию, обладает антиметастатическим эффектом, обусловленным подавлением клеточной экспрессии *EGFR*, следовательно, кандидат в лекарственное средство ЛХТ-17-19 может рассматриваться как возможный путь преодоления фармакорезистентности ТН РМЖ в исследуемой этнической популяции.

Специальности, которым соответствует диссертация

Диссертационное исследование соответствует п. 1 «Поиск новых биологически активных фармакологических веществ среди природных и впервые синтезированных соединений, продуктов биотехнологии, генной инженерии и других современных технологий на экспериментальных моделях патологических состояний» и п. 3 «Исследование механизмов действия фармакологических веществ в экспериментах на животных, на изолированных органах и тканях а также на культурах клеток» паспорта научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология и п. 1 «Распознавание и характеристика определяющих возникновение и развитие

конкретных заболеваний (нозологических форм), на основании прижизненных и постмортальных патологоанатомических исследований клеток, тканей, органов и организма при использовании современных методических и технологических возможностей морфологии в сочетании с молекулярной биологией, молекулярной генетикой и эпигенетикой», п. 3 «Исследование структурных, молекулярно-клеточных и молекулярно-генетических механизмов развития заболеваний в целом и отдельных их проявлений (симптомы, синдромы), создание основ персонализированной патогенетической терапии и профилактики» научной специальности 3.3.2. Патологическая анатомия.

Диссертация Дерябиной Ольги Николаевны «Пути преодоления химиорезистентности тройного негативного рака молочной железы в коренной популяции жителей Республики Мордовия (экспериментально-морфологическое и молекулярно-генетическое исследование)» рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология и 3.3.2. Патологическая анатомия.

Заключение принято совместном расширенном межучрежденческом заседании кафедр онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии, фармакологии и клинической фармакологии с курсом фармацевтической технологии, педиатрии, госпитальной терапии медицинского института федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней и оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Института клинической морфологии и цифровой патологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедры фундаментальной медицины ИФИБ федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»».

Присутствовало на заседании 24 человека, в т.ч. докторов наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология – 7 человек, по специальности 3.3.2. Патологическая анатомия – 5 человек.

Результаты голосования: «за» 24 человека, «против» нет, «воздержались» нет, протокол №1 от «26» октября 2022 г.

Председатель заседания:

заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии с курсом фармацевтической технологии медицинского института федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва»
д.м.н., профессор

Вера Ивановна Инчина

Секретарь заседания:

профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)
д.м.н., доцент

Юрий Леонидович Васильев

