

ОТЗЫВ

официального оппонента д.м.н., профессора Покровского Михаила Владимировича на диссертационную работу Дерябиной Ольги Николаевны «Пути преодоления химиорезистентности тройного негативного рака молочной железы в коренной популяции жителей республики Мордовия (экспериментально-морфологическое и молекулярно-генетическое исследование)», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, 3.3.2. Патологическая анатомия

Актуальность избранной темы

Диссертационная работа Дерябиной О.Н. посвящена актуальной теме – преодолению химиорезистентности тройного негативного рака молочной железы. Хорошо известно, что злокачественные новообразования молочной железы являются одной из мировых проблем последних десятилетий, требующей незамедлительного решения. Ежегодно в мире регистрируется более 1 миллиона случаев рака молочной железы. В Российской Федерации с каждым годом наблюдается увеличение частоты выявляемости данной патологии, среди которой важное место занимает тройной негативный рак молочной железы, представляющий собой злокачественную опухоль, с отсутствием прогестероновых и эстрогеновых рецепторов, а также рецепторов эпидермального фактора роста. Лечение тройного негативного рака молочной железы долгое время было малоэффективным. Основным вариантом помощи являлась химиотерапия. Однако зачастую она оказывалась малоэффективной, так как очень быстро делящиеся клетки не успевают сформировать специфические рецепторы, поэтому химиопрепараты не имеют точки приложения.

В последние годы достигнуты определенные успехи в лечении тройного негативного рака молочной железы благодаря разработке новейших химиотерапевтических схем, созданию таргетной и иммунно-биологической

терапии, направленной на ключевые сигнальные пути роста и прогрессии опухоли. Однако, в целом проблема не решена, что обусловлено как экономическими, так и молекулярными особенностями патологии. Поэтому поиск, создание и изучение новых молекул – молекулярно-направленного действия, которые обладали бы высокой эффективностью и минимальными побочными эффектами является одной из важных задач онкофармакологии.

Все это определяет актуальность темы диссертационного исследования, его теоретическую и практическую значимость, а также правильность поставленной цели и задач исследования.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

В диссертационной работе Дерябиной О. Н. применен комплексный подход к решению важной проблемы преодоления химиорезистентности тройного негативного рака молочной железы и предложены пути преодоления. Диссертация представляет собой самостоятельное научное исследование, выполненное в соответствии с современными требованиями. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в работе, основаны на фактических данных и наглядно продемонстрированы в таблицах и рисунках.

Обоснованность основных научных положений, выводов и рекомендаций работы не вызывает сомнений и подтверждается обоснованным выбором цели и задач исследования, достаточным объемом экспериментального и клинического материала. Автором грамотно спланирован дизайн исследования, выбор методов исследования, применены современные методы статистического анализа полученных данных на основании которых обобщались полученные результаты. Была аргументированно обоснована научная новизна, положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации.

Достоверность и новизна полученных результатов

Достоверность полученных диссертантом положений, выводов и рекомендаций обосновывается большим объемом исследуемого материала. Были использованы современные, высоко чувствительные и специфичные методы исследования и способы оценки полученных с их помощью результатов, а также соответствующие задачам исследования методы статистической обработки. Принимая во внимание совокупность этих данных, достоверность в исследовании результатов не вызывает сомнения.

Новизна положений, выводов и рекомендаций: впервые проведено комплексное молекулярно-фармакологическое и патоморфологическое обоснование путей преодоления химиорезистентности тройного негативного рака молочной железы в популяции коренного этноса Республики Мордовия на основе кандидата в новое таргетное противоопухолевое лекарственное средство оригинального отечественного соединения – производного пиридинкарбоновой кислоты. Впервые установлено, что опухолевые клетки представительниц коренного этноса региона экспрессируют EGFR с большей частотой мутаций в указанном гене.

Впервые доказано, что соединение N-(5-метилпиридин-2-ил)-3-пиридинкарбоксамид (ЛХТ-13-19) неэффективно в отношении культуры тройного негативного рака молочной железы, экспрессирующей BCRP, следовательно, вещество подвергается первичному обратному транспорту из клеток опухоли. При проведении экспериментов по молекулярному докингу соединения ЛХТ-17-19 впервые установлено, что наиболее выраженный аффинитет молекулы вещества наблюдается относительно киназы C-abl, рецептора CSF1 и киназного центра EGFR.

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 внутривенном введении показало противоопухолевую активность на ксенографтной модели тройного негативного рака молочной железы. 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 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 тройного негативного рака молочной железы у представителей коренного этноса Республики Мордовия.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

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/cnu/nu установлено противоопухолевое и антиметастатическое действие ЛХТ-17-19 как кандидата в антибластное 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.

Полученные экспериментальные результаты, раскрывающие важнейшие механизмы формирования первичной и вторичной фармакорезистентности опухолевых клеток тройного негативного рака молочной железы к средствам

стандартной терапии, после соответствующей клинической валидации могут транслироваться в практику.

Общая оценка содержания и структуры диссертации

Диссертационное исследование традиционно. Состоит из введения, литературного обзора, описания материалов и методов исследования, шести глав с изложением полученных результатов, заключения, выводов и практических рекомендаций.

Работа изложена на 287 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 77 рисунками, 12 таблицами. Библиографический список состоит из 336 литературных источников, из которых 225 – иностранных. Автором во введении отражена актуальность диссертационного исследования, сформулированы цель и задачи работы. Проведен подробный анализ литературных источников, общая характеристика обследованных пациентов, дизайн исследования и методы обследования. Результаты собственных исследований, представлены в шести главах, демонстрируют решение поставленных задач. Все полученные результаты подкреплены данными статистического анализа, проведенного с использованием современного пакета программного обеспечения с вычислением уровня достоверности для каждого показателя.

Содержание автореферата соответствует основным положениям и выводам диссертации. Автореферат полностью отражает объем проведенных исследований и содержание работы.

Основные положения диссертационного исследования и его выводы отражены в 23 научных работах, в том числе 7 научных статьях, опубликованных в журналах, включенных в Перечень ВАК Минобрнауки России; 8 статьях в изданиях, индексируемых международными базами публикаций Web of Science и Scopus, трех иных публикациях по результатам исследования и 5 публикациях в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Замечания и вопросы

В порядке дискуссии хотелось бы задать автору следующие вопросы:

1. На сколько, с вашей точки зрения, применения органоидной модели на этапах изучения противоопухолевой активности новых лекарственных веществ может конкурировать с животными моделями?
2. К какому классу токсичности можно отнести ваше соединение ЛХТ-17-19?
3. С чем Вы связываете эффективность соединения ЛХТ-17-19 в отношении тройного негативного рака молочной железы и может ли развиться химиорезистентность к данному веществу?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Дерябиной Ольги Николаевны на тему: «Пути преодоления химиорезистентности тройного негативного рака молочной железы в коренной популяции жителей республики Мордовия (экспериментально-морфологическое и молекулярно-генетическое исследование)» на соискание ученой степени доктора медицинских наук является самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения механизмов формирования резистентности клеток тройного негативного рака молочной железы представительниц коренных этносов субъекта Российской Федерации к химиопрепаратам с обоснованием путей ее преодоления и разработкой потенциального кандидата в лекарственный препарат молекулярно-направленного типа действия, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в развитии научного направления на стыке Фармакологии, клинической фармакологии и Патологической анатомии, что 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 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.

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» доктор медицинских наук (3.3.6.), профессор

Михаил Владимирович Покровский

«18» 03 2023 г.

Подпись заверяется Ученым секретарем, гербовая печать

Адрес: 308015, Российская Федерация, Белгородская область, г. Белгород, ул. Победы, д.85, телефон: +7(4722)30-12-11; e-mail: mpokrovsky@yandex.ru

Личную подпись
удостоверяю
Ведущий специалист
по кадрам
департамента управления
персоналом

Покровский
Михаил Владимирович
«18» 03

