

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор



Н.И. КРИХЕЛИ

« 18 » 01 2021 г.

О Т З Ы В

ведущей организации – федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России) – о научно-практической значимости диссертационной работы Сусловой Ирины Рудольфовны «Изучение механизмов противоопухолевого действия производного 4-аминохромена (*in vivo* и *in vitro* исследование)» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

Актуальность темы исследования

Изыскание новых способов химиотерапевтического лечения злокачественных новообразований представляет собой комплексную и сложную мультидисциплинарную задачу. Её актуальность определяется тем, что в структуре смертности населения развитых стран онкологические заболевания

занимают второе-третье место; раннее выявление злокачественных опухолей на стадиях с относительно благоприятным клиническим прогнозом остается нерешенной проблемой; современные подходы к комплексному и комбинированному лечению злокачественных новообразований помимо проведения хирургических операций и применения лучевых методов, включают использование целого ряда противоопухолевых лекарственных средств – как классических цитотоксических и цитостатических препаратов, так и средств селективного, направленного, воздействия на опухоль, эффективность и безопасность которых широко дискутируется как в профессиональной среде практикующих специалистов, так и в научном экспертном сообществе.

Все это определяет важность и необходимость изыскания новых подходов к лечению онкологических заболеваний человека, одним из которых является изучение спектра, механизма антибластомного действия перспективных и надежных противоопухолевых лекарственных средств, применение которых в комплексных методах лечения злокачественных новообразований сочетало бы в себе высокую эффективность и безопасность. К таковым относятся производные и новые оригинальные лекарственные формы известных, хорошо себя зарекомендовавших соединений, модификацией химической структуры которых возможно оптимизировать как профиль безопасности, так и спектр активности. Изложенными доводами руководствовалась И.Р. Сулова при выполнении диссертационного проекта, что обуславливает его несомненную актуальность и своевременность.

Связь с планами соответствующих отраслей науки и экономики России

Настоящая диссертационная работа выполнена в соответствии с комплексным планом научных исследований ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) при частичной финансовой поддержке Государственного контракта от 22 ноября 2017 года № 14.N08.11.084 «Доклинические исследования лекарственного средства, действующего на рецепторные тирозинкиназы ALK (киназа анапластической

лимфомы) и Met, Бета-тубулин класс 3 (TUBB3), для лечения рака лёгких» (шифр темы – 2017-14-N08-0070) Федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу», утвержденной постановлением Правительства Российской Федерации № 91 от 17 февраля 2011 года, внутреннего гранта ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в рамках Федеральной программы «5-100».

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Новизна исследования И.Р. Сусловой не вызывает сомнений. Она обусловлена следующим: впервые проведено комплексное экспериментальное исследование механизмов противоопухолевой активности 4-алкилзамещенного производного 2-аминохромена АХ-554 в виде фармацевтической субстанции на впервые разработанной *in vivo* модели немелкоклеточного рака легкого человека. Автором впервые было показано, что в основе подавления роста и метастазирования человеческой ксенографтной аденокарциномы легкого лежит способность соединения при курсовом введении в терапевтических дозах ингибировать деление опухолевых клеток вследствие подавления продукции и полимеризации структурного онкогена тубулина-бета 3, активировать аутофагию и программируемую гибель злокачественных клеток. В основе активации гибели опухолевых клеток доказано подавление активности ALK-сигнального пути и экспрессии Vcl-2 на фоне активации функций эффекторных каспаз.

Автором показано, что в диапазоне доз от 21,2 до 384,0 мг/кг АХ-554 не активирует сигнальный путь с-MET/HGF, ответственный за формирование первичной фармакорезистентности опухолевых клеток к химиопрепаратам.

И.Р. Сулова разработала аналитическую методику определения соединения АХ-554 в плазме крови и тканях, определила основные фармакоки-

нетические характеристики соединения при внутривенном и внутривенном введении, установила, что внутривенный путь обеспечивает формирование стабильной действующей концентрации химиотерапевтического агента в легочной ткани грызунов.

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

Работа выполнена на высоком методическом уровне с использованием комплекса адекватных современных методов экспериментальной фармакологии, из которых обращают на себя внимание метод определения полимеризации тубулина в культуре, методы воспроизведения ксенографтных опухолевых систем, методы изучения экспрессии и количественного содержания сигнальных молекул и опухолевых маркеров в ткани неоплазии, корректно использованные для обоснования химиотерапевтической эффективности и механизма действия субстанции АХ-554 как перспективного противоопухолевого агента.

Объем проведенных исследований достаточен для получения объективных данных. Статистическая обработка полученных материалов проведена с использованием современного пакета статистических программ для персонального компьютера. Полученные числовые данные корректно обработаны общепринятыми методами статистики, что позволяет считать результаты достоверными. Поставленные задачи решены полностью. Научные положения и выводы, сформулированные в диссертации, основываются на достаточном количестве экспериментов и аргументировано доказываются соответствующими исследованиями. Выводы и положения диссертации достаточно обоснованы и логически вытекают из представленного материала. Практические рекомендации соответствуют содержанию работы и заслуживают одобрения.

Значимость результатов работы для науки и практики

Результаты исследования И.Р. Сусловой носят как теоретический, так и практический характер. Полученные результаты обогащают современную науку представлениями о механизме фармакологического действия нового соединения – 4-алкил-замещенного производного аминохромена. Данные о тканевой и системной кинетике вещества могут найти применение в дальнейших доклинических исследованиях и при планировании клинических исследований потенциального противоопухолевого средства. Автор разработала лабораторную модель для изучения фармакологии противоопухолевых средств с использованием живой опухоли человека.

Результаты работы используются в научной работе кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), внедрены в исследовательский процесс лаборатории фармакологии и отдела химии, технологии и аналитического контроля синтетических лекарственных средств АО «Всесоюзный научный центр по безопасности биологически активных веществ» (г. Старая Купавна Московской области).

По результатам исследования опубликовано 12 научных работ, из которых 3 статьи – в журналах, входящих в перечень ВАК при Минобрнауки России, 3 статьи – в журналах, индексируемых международной системой цитирования Scopus и Web of Science.

Диссертантом в соавторстве получен патент на изобретение Российской Федерации, описывающий способ получения и применение соединения АХ-554 как противоопухолевого средства.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

1. Учитывая несомненную практическую значимость выполненного Сусловой И.Р. исследования, применение основных выводов и положений работы можно рекомендовать к внедрению в научно-исследовательскую работу лабораторий, отделов, центров и кафедр, специализирующихся на про-

ведении исследований в области экспериментальной терапии опухолей и, в частности, в работу лабораторий Института регенеративной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии имени академика П.В. Сергеева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», кафедры фармакологии и клинической фармакологии с курсом фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева», кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России.

2. Результаты проведенного диссертантом исследования могут быть рекомендованы к использованию при разработке образовательных программ, факультативных курсов и написании учебных пособий и методических рекомендаций для аспирантов и докторантов, обучающихся по направлению подготовки «Фундаментальная медицина», профилю «Фармакология, клиническая фармакология», а также ординаторов.

В целом диссертация оставляет благоприятное впечатление, она написана хорошим языком и соответствует всем необходимым требованиям. Автором проделана большая работа, имеющая важное теоретическое и практическое значение. Принципиальных замечаний по работе нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

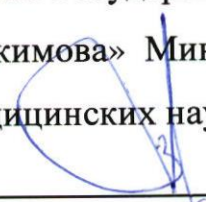
Диссертация Сусловой Ирины Рудольфовны «Изучение механизмов противоопухолевого действия производного 4-аминохромена (*in vivo* и *in vitro* исследование)» является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по разработке нового эффективного и безопасного противоопухолевого лекарственного средства для химиотерапевтического лечения

чувствительных злокачественных новообразований, имеющей существенное значение для фармакологии, клинической фармакологии.

По новизне, актуальности решаемых задач, объему и методическому уровню проведенных исследований, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертационная работа И.Р. Сусловой полностью 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 наук, а ее автор, И.Р. Сулова, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании кафедры фармакологии лечебного факультета (протокол № 1 от 18.01.2021 г.).

Заведующий кафедрой фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, доцент


_____ Андрей Владимирович Заборовский

Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, с.1;
Телефон: +7(495)681-65-13; электронная почта: mail@msmsu.ru

Подпись д.м.н., доцента А.В. Заборовского заверяю:
Начальник отдела кадров ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Минздрава России
Манин И.М. _____