

## «УТВЕРЖДАЮ»

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



**О.В. ЛЕВЧЕНКО**

«30» марта 2023 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 Дерябиной Ольги Николаевны «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 по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология и 3.3.2. Патологическая анатомия

### Актуальность темы исследования

Преодоление химиорезистентности и 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; тройной негативный рак молочной железы (ТН РМЖ) представляет собой агрессивную форму заболевания с высокой частотой метастазирования и рецидивирования с неудовлетворительными результатами применения классических химиотерапевтических препаратов; ранее выявление рака молочной железы на стадиях с относительно благоприятным клиническим прогнозом остается нерешенной проблемой, особенно в регионах; современные подходы к комплексному и комбинированному лечению данной нозологии помимо проведения хирургических операций и применения лучевых методов, включают использование целого ряда противоопухолевых лекарственных средств – как цитотоксических и цитостатических препаратов, так и средств таргетного воздействия, эффективность которых базируется на понимании молекулярно-генетических механизмов роста и прогрессии и морфологических формах неоплазий. Все это определяет важность и необходимость изыскания новых подходов к лечению тройного негативного рака молочной железы.

В основе поиска должны лежать исследования, посвященные изучению ключевых сигнальных путей развития опухоли, изучение спектра, механизма антибластомного действия перспективных и надежных противоопухолевых лекарственных средств, применение которых в комплексных методах лечения сочетало бы в себе высокую эффективность и безопасность.

К таковым можно отнести азотосодержащие гетероциклы и их органические производные, как одни из перспективных классов веществ для молекулярно-направленного воздействия на киназный путь развития и прогрессии опухоли. Изложенными доводами руководствовалась Ольга Николаевна Дерябина при выборе направления научного поиска и выполнении диссертационного проекта, что обуславливает его несомненную актуальность и своевременность.

## **Связь с планами соответствующих отраслей науки и экономики России**

Настоящий диссертационное исследование выполнено в соответствии с комплексным планом научных исследований ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), при частичной финансовой и методической поддержке Федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» (проект № 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»), гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых кандидатов наук и докторов наук и государственной поддержки ведущих научных школ Российской Федерации НШ-843.2022.3.

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

Новизна исследования О.Н. Дерябиной не вызывает сомнений. Она обусловлена следующим: 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. Показано значение активации обратного транспорта молекул лекарственного вещества, экспрессии и мутаций гена *BRCA1*, экспрессии микроРНК-218 и микроРНК *Let-7* в формировании первичной резистентности клеток тройного негативного рака молочной железы к средствам стандартной и таргетной противоопухолевой терапии заболевания.

В ряду производных пиридинкарбоновых кислот при использовании количественного математического анализа выявлен высокий потенциал восьми новых отечественных соединений молекул в качестве перспективных кандидатов для поиска противоопухолевой активности и определены показатели острой токсичности ЛД<sub>50</sub> и ЛД<sub>100</sub> при внутрижелудочном и парентеральных путях введения. Установлены оптимальные подавляющие концентрации, составившие в культуре эстроген-зависимого РМЖ MCF-7 для соединения ЛХТ-13-19 –  $3,8 \times 10^{-5}$  М и для соединения ЛХТ-17-19 –  $1,6 \times 10^{-5}$  М. На модели сингенного лейкоза у мышей впервые установлены эффективные терапевтические дозы наиболее активных молекул: для соединения ЛХТ-13-19 – 18,9 мг/кг при внутрибрюшинном введении и для соединения ЛХТ-17-19 – 8,8 мг/кг при том же способе введения.

Впервые доказано, что в ряду производных пиридинкарбоновых кислот вещества ЛХТ-13-19 и ЛХТ-16-19 потенциально способны индуцировать формирование резистентности опухолевых клеток вследствие активации обратного транспорта молекул и активации обходных путей метаболизма. В то же время, диссертант показала, что клетки ТН РМЖ высокочувствительны к соединению ЛХТ-17-19, вторичная резистентность формируется слабо и она не связана с эффлюксом молекулы и гиперэкспрессией мутантного гена *BRCA1*. При проведении экспериментов по молекулярному докингу было убедительно установлено, что соединение ЛХТ-17-19 представляет собой эффективный блокирующий лиганд активных центров ряда онкогенных киназ, среди которых наибольшее клиническое значение имеют киназа Абельсона (C-abl), рецептор CSF1 и EGFR.

Автором разработана и валидирована воспроизводимая платформа ксенографтного ТН РМЖ представительницы коренного этноса Мордовии, с высоким потенциалом к персонализации и проведению фундаментальных патоморфологических и фармакологических исследований. Впервые показана взаимосвязь между развитием противоопухолевого эффекта и подавлением экспрессии маркера канцерогенеза – *EGFR*, а также экспрессии

некоторых микроРНК для соединения ЛХТ-17-19 на ксенографтной модели ТН РМЖ, что полностью подтверждает выводы об активности и механизме действия вещества, полученные при выполнении внеэкспериментального и *in vitro* разделов работы.

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

Работа выполнена на высоком методическом уровне с использованием комплекса адекватных современных методов экспериментальной фармакологии, патологической анатомии. В силу мультидисциплинарности решаемой научной проблемы к ответу на научные вопросы, сформулированные в задачах успешно привлечены методы молекулярной биологии, из которых обращают на себя внимание метод изучения обратного транспорта молекул лекарственного вещества, экспрессии и мутаций гена *BRCA1*, методы клеточной и тканевой инженерии, в частности примененные с успехом для воспроизведения ксенографтных опухолевых систем, методы изучения экспрессии и количественного содержания сигнальных молекул и опухолевых маркеров в ткани неоплазии.

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 О.Н. Дерябиной носят как теоретический, так и практический характер. Полученные результаты обогащают современную науку представлениями о механизмах развития химиорезистентности к тройному негативному раку молочной железы. Предложенные *in vitro* и *in vivo* платформы могут найти применение в дальнейших доклинических исследованиях потенциального противоопухолевого средства.

Результаты работы используются в научной работе Института цифровой патологии и клинической морфологии, кафедры 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 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, в учебной и исследовательской работе кафедры нормальной и патологической анатомии Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарева», в учебной и исследовательской работе кафедры фундаментальной медицины ФГАОУ ВО НИЯУ МИФИ.

По теме диссертационного исследования опубликовано 23 научные работы, в том числе 7 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, Springer, 3 – иные публикации по результатам исследования, 5 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

## **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

1. Учитывая несомненную практическую значимость выполненного Дерябиной О.Н. исследования, применение основных выводов и положений

работы можно рекомендовать к внедрению в научно-исследовательскую работу лабораторий, отделов, центров и кафедр, специализирующихся на проведении исследований в области экспериментальной морфологии и 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, кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, кафедры фармакологии и клинической фармакологии, кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», кафедры фармакологии и клинической фармакологии с курсом фармацевтической технологии, кафедры нормальной и патологической анатомии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева», кафедр фармакологии и патологической анатомии 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, обучающихся по направлению подготовки «Фундаментальная медицина», профилю «Фармакология, клиническая фармакология» и «Патологическая анатомия», а также ординаторов.

### **Замечания**

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. Обращает на себя внимание некоторая перегруженность литературного обзора и отдельные технические

неточности, не влияющие на общую значимость и масштаб проделанной работы. Принципиальных замечаний по работе нет.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация Дерябиной Ольги Николаевны «Пути преодоления химиорезистентности тройного негативного рака молочной железы в коренной популяции жителей Республики Мордовия (экспериментально-морфологическое и молекулярно-генетическое исследование)» является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной проблемы по разработке методов изучения и способов преодоления химиорезистентности тройного негативного рака молочной железы на основании выявления фундаментальных патоморфологических и молекулярных закономерностей, лежащих в основе ее формирования, имеющей существенное значение для фармакологии, клинической фармакологии и патологической анатомии.

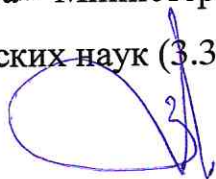
По новизне, актуальности решаемых задач, объему и методическому уровню проведенных исследований, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертационная работа О.Н. Дерябиной полностью соответствует требованиям п. 15 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Ольга Николаевна Дерябина, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология и 3.3.2. Патологическая анатомия.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании кафедр фармакологии и патологической анатомии лечебного факультета федерального



государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 8 от «29» марта 2023 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 (3.3.6.), доцент



Андрей Владимирович Заборовский

Профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук (3.3.2.), доцент



Елена Ивановна Рябоштанова

Подпись доктора медицинских наук, доцента А.В. Заборовского и доктора медицинских наук, доцента Е.И. Рябоштановой заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России доктор медицинских наук, профессор



Ю.А. Васюк

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 127473, Москва, ул. Делегатская, д.20, стр. 1;

Телефон: 8 (495) 609-67-00

E-mail: msmsu@msmsu.ru