

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Забозлаева Федора Георгиевича на диссертационную работу Епишкиной Анны Алексеевны «Поиск эффективных механизмов контроля EGFR-опосредованного канцерогенеза», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.2. Патологическая анатомия, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы диссертации

Злокачественные новообразования занимают одно из лидирующих положений в структуре причин смерти. Противоопухолевая химиотерапия, наряду с хирургическим и лучевыми методами лечения, остается ведущим интервенционным вариантом лечения злокачественных новообразований (ЗНО), особенно эпителиального происхождения.

Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) – один из ключевых драйверов развития и прогрессирования опухоли. Тирозинкиназа EGFR модулирует рост и дифференцировку эпителиальных клеток посредством фосфорилирования внутриклеточных субстратов. В патологических условиях эта киназа вовлекается в онкогенную трансформацию и ускорение опухолевого роста различных новообразований, таких как рак легкого, рак молочной железы, рак поджелудочной железы, рак головы и шеи, уротелиальная карцинома, глиобластома и др. Ингибиторы EGFR представляют собой в настоящее время надежную стратегию противоопухолевой химиотерапии. В то же время опухолевой ответ во многих случаях компрометируется формированием ранней резистентности, обычно связанной с мутациями гена EGFR. В связи с чем с высокой остротой перед представителями медико-биологических наук, таких как патологическая анатомия и фармакология, клиническая фармакология встает вопрос о

создании и лабораторной валидации трансляционных моделей патологических состояний, которые бы могли обеспечить высокий потенциал персонализации инновационных терапевтических стратегий. В связи с чем, диссертация А.А. Епишкиной представляется очень актуальной и идущей в ногу с современными научными вызовами в современной фундаментальной медицинской науке.

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

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации Епишкиной А.А., вытекает из обоснованного и грамотно построенного дизайна исследования, привлечения корректной и международно-признанной методологической базы, использования в работе репрезентативного объема наблюдений для получения доказательств научной гипотезы.

Цель и задачи исследования сформулированы четко, работа им полностью соответствует. Работа выполнена на высоком методическом уровне. В исследовании использованы современные, высокотехнологичные методы иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований, что делает полученные результаты сопоставимыми с международными данными. Благодаря вышперечисленному, полученные автором результаты, базирующиеся на большом массиве данных и количественном анализе, определили обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

При выполнении работы автором проведен глубокий и всесторонний анализ научной литературы по изучаемой проблеме. Проведено критическое сравнение собственных результатов исследования с мировым опытом.

Сформулированные автором выводы обоснованы и в полной мере отражают полученные результаты.

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов

Достоверность выводов и основных положений диссертационной работы подтверждается следованием принципам биомедицинской этики при проведении исследований с участием человека, его биологического материала, лабораторных животных; соблюдением требований к формированию экспериментальных групп, тщательно разработанным дизайном и статистическим планом работы; использованием современных международных признанных стандартов, методов и способов патологоанатомического, фармакологического, молекулярно-генетического, исследования; применением сертифицированных лабораторных животных культур клеток, современного оборудования, расходных материалов и реактивов, лицензионного программного обеспечения и методов анализа и статистической обработки полученных данных.

Автором определена структура молекулярных мишеней для потенциального таргетного воздействия в киназном домене макромолекулы рецептора эпидермального фактора роста. В культурах опухолевых клеток рака желудка AGS, Hs746T и MKN1, экспрессирующих киназу EGFR дикого типа, установлен цитотоксический потенциал соединения дигидроакридона ЛХТ-17-19, а также определена степень подавления веществом активной – фосфорилированной формы – киназного драйвера.

Автором впервые разработана трехмерная опухолеподобная органоидная трансляционная модель EGFR-экспрессирующего рака молочной железы и проведена ее патоморфологическая, иммунофенотипическая и молекулярно-биологическая валидация. На разработанной модели, в том числе с учетом активности онкогенной тирозинкиназы, установлен

противоопухолевый потенциал 9-аммоний-3,3-диметил-3,4-дигидроакридин-1(2H)-ОН L-2-гидроксипутандиовата.

Автору удалось в организме гуманизированных иммунодефицитных мышей воспроизвести ксенографтный EGFR-экспрессирующий немелкоклеточный рак легкого, несущий мутацию драйверного гена, соответствующий по иммунофенотипу и патоморфологии исходной опухолевой ткани. Это позволило обосновать высокую противоопухолевую активность соединения ЛХТ-17-19 при курсовом введении, выражавшуюся в ограничении метастазирования опухоли и увеличении продолжительности жизни животных – носителей ксенографта.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные результаты исследования позволяют расширить современные представления о патолого-анатомических особенностях EGFR-экспрессирующих опухолей человека, а также о влиянии молекулярных вариантов неоплазии на ответ опухолевых клеток на фармакологическое воздействие. Разработанная и валидированная биологическая платформа органоидная платформа рака молочной железы и ксенографтная модель немелкоклеточного рака легкого, экспрессирующих EGFR, может быть широко применена как *in vivo* патолого-анатомический эквивалент канцерогенеза для изучения биологии опухолевого роста и прогрессии, а также в качестве модели при проведении трансляционных исследований в онкофармакологии.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.3.2. Патологическая анатомия, областям исследований по п. 2 «Научный анализ патологических процессов, лежащих в основе заболевания,

прижизненная диагностика и прогнозная оценка болезней на основе исследований биопсийных материалов», 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»; паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, областям исследований по п. 1 «Выявление патогенетически обоснованных фармакологических мишеней», п. 2 «Разработка и фармакологическая валидация экспериментальных моделей патологических состояний» и п. 3 «Изыскание, дизайн *in silico*, конструирование базовых структур, воздействующих на фармакологические мишени.

Количество публикаций в журналах из перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных

Материалы диссертации в полной мере отражены в 13 научных работ, в том числе 5 научных статей в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России, 4 статьи – в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, 1 иные публикации по результатам исследования, 3 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и содержание диссертации

Оценивая работу А.А. Епишкиной в целом, следует отметить, что она представляет собой хорошо продуманное, логично выстроенное и завершённое исследование. Диссертация написана по традиционному плану. Материал диссертации изложен на 125 страницах машинописного текста и состоит из введения, основной части и заключения. Введение состоит из

актуальности, формулировки цели и задач исследования, научной новизны и значимости работы, из положений, выносимых на защиту, степени достоверности результатов, апробации и внедрения результатов, а также указания на количество опубликованных работ.

Основная часть диссертации содержит обзор литературы, в котором автор описывает биологическую природу EGFR—опосредованного канцерогенеза, обосновывает место современных препаратов молекулярно-направленного действия в протоколах лечения злокачественных новообразований. Глава материалы и методы исследования подробно описывает план и дизайн исследования, соответствия этическим требованиям, детально излагает суть примененных патолого-анатомических, фармакологических методов исследования, подходы к формированию экспериментальных групп и методов статистики. Описанию результатов посвящена глава 3, в которой автор подробно излагает основные доказательства своей научной гипотезы, подкрепляя их наглядным иллюстративным материалом. Заключение включает обсуждение полученных результатов исследования, выводы и практические рекомендации.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата соответствует положениям, выносимым на защиту. Автореферат диссертации в лаконичной форме и одновременно в полной мере отражает основное содержание данной работы.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Принципиальных замечаний к данной диссертационной работе нет. Не умаляя ценности диссертационного исследования, считаю возможным задать несколько вопросов:

-На Ваш взгляд какие именно условия при создании ксенографтной модели опухоли влияют на ее воспроизводимость, в том числе на воссоздание морфологической и генетической идентичности;

-Была ли определена доза и частота введения экспериментального препарата ЛХТ-17-19 при которой можно было добиться полного терапевтического патоморфоза на ксенографтной модели?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Епишкиной Анны Алексеевны «Поиск эффективных механизмов контроля EGFR-опосредованного канцерогенеза» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена задача по определению патоморфологических подходов к повышению трансляционного потенциала инновационных фармакологических технологий контроля EGFR-опосредованного канцерогенеза, имеющей большое значение для фармакологии, клинической фармакологии и патологической анатомии.

По своему объему, актуальности, научно-практическому значению работа 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 от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Епишкина Анна

Алексеевна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям 3.3.2. Патологическая анатомия, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:

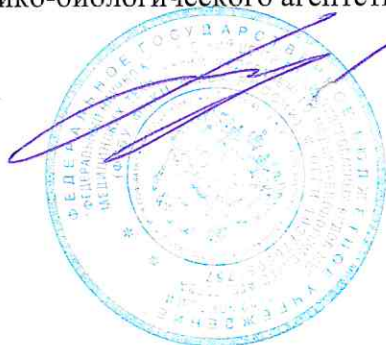
Заведующий патологоанатомическим отделением федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», доктор медицинских наук (3.3.2. Патологическая анатомия)

Федор Георгиевич Забозлаев



Подпись заведующего патологоанатомическим отделением федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», д.м.н. Забозлаев Ф.Г. «ЗАВЕРЯЮ»

Специалист по кадрам



Швецова Т.С.

Адрес: 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, 28

Телефон: +7 (495) 145 60 54

E-mail: info@fnkc-fmba.ru

«*24*» *11* 2023 г.