

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.072.06 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 23.03.2020 г. № 3

О присуждении Дудиной Марине Олеговне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Антибластомная активность и безопасность 4-алкил-замещенного производного аминохромена» по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология принята к защите 18.12.2019 г. протокол № 6 диссертационным советом Д208.072.01 на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (приказ №160/нк от 01.04.2014 г.), адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Соискатель Дудина Марина Олеговна, 1979 года рождения, окончила лечебный факультет Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» в 2005 году. В период подготовки диссертации являлась соискателем 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).

В настоящее время работает в должности заведующей отделением для оказания паллиативной медицинской помощи Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена на кафедре 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).

Научный руководитель: Блинова Екатерина Валериевна – доктор медицинских наук, доцент, 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).

Научный консультант: Шаробаро Владимир Ильич – доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Абакушина Елена Вячеславовна – доктор медицинских наук, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лаборатория клинической иммунологии, старший научный сотрудник.

Корокин Михаил Викторович – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Министерство науки и высшего образования Российской Федерации; кафедра фармакологии и клинической фармакологии, профессор.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Нижний Новгород), в своем положительном заключении, подписанным Ловцовой Л. В. – доктором медицинских наук, доцентом, заведующим кафедрой общей и клинической фармакологии и утвержденном Благоднравовой А.С., доктором медицинских наук, доцентом, проректором по научной работе, указала, что диссертация Дудиной Марины Олеговны «Антибластомная активность и безопасность 4-алкил-замещенного производного аминохромена» 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 М.О. Дудиной полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней»,

утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (в ред. Постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. №335; от 02.08.2016 г. №748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, М.О. Дудина, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология.

Соискатель имеет 8 опубликованных работ по теме диссертации, в том числе 3 работы опубликованы в рецензируемых научных изданиях из перечня ВАК при Минобрнауки России, из которых 1 статья – в издании, индексируемом международной системой цитирования Scopus, 4 работы представлены в других журналах и материалах научно-практических конференций и съездов. Автор имеет 1 патент на изобретение Российской Федерации. Публикации посвящены вопросам оценки противоопухолевых эффектов 4-алкил-замещенного соединения аминохромена, изучения некоторых ключевых аспектов механизма действия вещества, его токсичности и безопасности. Экспериментальные исследования, анализ полученных результатов и написание статей осуществлены лично соискателем. Общий объем публикаций составил 2,6 печатных листов и содержит 80% авторского вклада. Оригинальность работы, определенная по системе «Антиплагат», составляет 94,69 %.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Blinova, E.V. Novel aminochromone derivative inhibits tumor growth on xenograft model of lung cancer in mice / Ekaterina V. Blinova, Marina O. Dudina, Irina R. Suslova, Elena A. Samishina, Dmitry S. Blinov, Dmitry A. Roshchin // Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research. – 2018. – Vol. 9(4). – P. 130-134.
2. Molecular and cellular mechanisms of acute cytotoxic liver damage as potential biological targets for magnesium-containing cell-protective drug / Marina O. Dudina, Irina R. Suslova, Mariya S. Khalzova, Juliya V. Dergunova, Evgeniya A.

Kogan, Dmitry A. Roshchin, Elena A. Samyshina, Mikhail A. Morozov, Sergey S. Dydykin // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Vol. 4(3). – P. 9-15.

3. Дудина, М.О. К вопросу о безопасности 4-алкил-замещенного соединения с противоопухолевым действием / М.О. Дудина, Е.В. Блинова, И.Я. Моисеева, Е.А. Самышина, И.Р. Сулова, Д.С. Блинов // Кубанский научный медицинский вестник. – 2019. – Т. 26, №1. – С. 101-107.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

Бухмана Владимира Михайловича – доктора медицинских наук, профессора, ведущего научного сотрудника лаборатории фармакологии и токсикологии НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

Лебедева Аркадия Борисовича – кандидата медицинских наук, доцента, доцента кафедры общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ» Минздрава России.

Отзывы на автореферат содержат оценку актуальности представленного исследования, научной новизны и практической значимости полученных результатов. Отмечается, что диссертационная работа выполнена на высоком методическом и научном уровне и соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Отзывы положительный, критических замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов обосновывается наличием публикаций по тематике представленной к защите диссертации в рецензируемых журналах, выбор ведущей организации – широко известными достижениями в области изучения фармакологических свойств современных противоопухолевых лекарственных средств.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана научная концепция повышения эффективности и безопасности противоопухолевой лекарственной терапии немелкоклеточного

рака легкого на основании поиска и изучения фармакодинамических свойств нового представителя перспективного класса противобластомных лекарственных средств – аминохроменов;

предложено новое химическое соединение из группы производных хромена – 2-Аминия-7-(диэтиламино)-4-(4-метокси-бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-4Н-хромен-3-карбонитрила N-ацетил-аминоэтаной (лабораторный шифр АХ-554) – в качестве перспективного противоопухолевого средства;

доказано наличие высокой противоопухолевой активности производного аминохромена – соединения АХ-554 – при внутрижелудочном курсовом введении животным с солидными сингенными опухолями;

введен новый подход к безопасной фармакотерапии злокачественных солидных новообразований эпителиального происхождения на основе применения представителя перспективного класса веществ – производного аминохромена.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что: доказаны противоопухолевый эффект и безопасность курсового применения 4-алкил-замещенного соединения 2-аминохромена: в диапазоне доз от 21,2 до 384 мг/кг и концентраций от 10^{-9} до 10^{-4} М АХ-554 подавляет соответственно рост опухоли в модельной системе у мышей и вызывает гибель злокачественных клеток немелкоклеточного рака легкого А549/АТСС в опытах *in vitro* от 20% до 90%. Высшая терапевтическая доза АХ-554 превышает минимально действующую более, чем в 18 раз, что свидетельствует о большой широте терапевтического действия вещества.

использован комплекс существующих базовых методов исследования: в культуре опухолевых клетках, в модельных сингенных опухолевых системах на животных, при проведении острого и хронического токсикологического эксперимента;

изложены критерии, позволяющие дать токсикологическую характеристику АХ-554: относится к 4 классу опасности (малоопасные

вещества) в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76. В соответствии с модифицированной классификацией Организации экономического содействия и развития (OECD) субстанция АХ-554 относится к VI классу токсичности (относительно безвредные вещества) при внутрижелудочном введении мышам и крысам. При внутрибрюшинном введении крысам вещество относится к V классу токсичности (практически нетоксично);

изучены основные параметры безопасности соединения АХ 554 при курсовом внутрижелудочном введении в терапевтических и субтоксических дозах, показано отсутствие канцерогенного, мутагенного, аллергенного, эмбриотоксического и иммунотоксического действия вещества;

проведена экспериментальная доклиническая модернизация химиотерапевтического подхода к лечению немелкоклеточного рака легких с использованием представителя алкил-замещенных аминохромонов;

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены на доклиническом этапе терапевтические режимы введения перспективного соединения аминохромена АХ-554, позволяющие эффективно контролировать опухолевую прогрессию рака легкого в модельных системах *in vivo* и *in vitro*;

определены эффективные концентрации АХ 554 в культуре клеток немелкоклеточного рака легкого человека и действующие дозы (минимально-действующая, средне-терапевтическая и высшая терапевтическая) в опытах на животных – носителях опухоли легкого Льюис;

разработана система практических рекомендаций по использованию полученных результатов с целью разработки нового отечественного противоопухолевого лекарственного средства в лекарственной форме для приема внутрь;

представлены предложения по совершенствованию химиотерапии эпителиальных опухолей легких с использованием в составе комплексного лечения лекарственных средств из группы представителей аминохроменов.

Оценка достоверности результатов исследования:

Обоснованность и достоверность полученных результатов достигнута посредством высокого методического уровня программы научного исследования, корректного использования достоверной исходной информации, обработкой и анализом первичных данных с применением современных статистических, экспериментальных и аналитических методов.

Теория научной работы построена на известных проверяемых данных и фактах, описанных в отечественной и зарубежной литературе, согласуется с опубликованными данными по теме диссертации в ведущих научных журналах. Идея научной работы базируется на анализе практики, обобщении передового опыта в области фармакологии противоопухолевых лекарственных средств и изысканию новых путей совершенствования химиотерапевтических подходов лечения злокачественных новообразований эпителиального происхождения. Установлено количественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых зарубежных и отечественных источниках по данной тематике, что подтверждает сходимость ожидаемых значений. Автором лично выполнены все эксперименты на животных и культурах клеток. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием современных компьютерных программ с достаточным объемом выборочных совокупностей и обоснованным подбором объектов исследований.

Личный вклад соискателя состоит в участии на всех этапах исследовательского процесса: анализе существующих источников литературы по теме исследования, непосредственном участии соискателя в получении исходных данных, личном участии в апробации результатов исследования, обработке и интерпретации экспериментальных данных, выполненных лично

автором, подготовке публикаций по результатам исследования. Написание диссертации и автореферата, научное обоснование и формулировка выводов и практических рекомендаций выполнены автором лично.

Диссертация Дудиной Марины Олеговны соответствует требованиям пп. 9-11 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748), в диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, к которым изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 23 марта 2020 года диссертационный совет принял решение присудить Дудиной Марины Олеговны ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 14 человек, из них 7 докторов наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология, участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени – 14, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней – нет.

Заместитель председателя диссертационного совета

Член корреспондент РАН
доктор медицинских наук,
профессор



Шимановский Николай Львович

Учёный секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, доцент

Духанин Александр Сергеевич

24.03.2020

