

## ОТЗЫВ

### официального оппонента

доктора медицинских наук Абакушиной Елены Вячеславовны на диссертацию Дудиной Марины Олеговны «Антибластомная активность и безопасность 4-алкил-замещенного производного аминохромена», представленную в диссертационный совет Д 208.072.01, созданный на базе ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России, на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

### *Актуальность избранной темы исследования*

Актуальность темы исследования обусловлена увеличением числа онкологических заболеваний в мире. Сейчас только в Российской Федерации насчитывается почти 4 млн больных. Отмечается прирост больных молодого возраста, которые нуждаются в эффективном лечении с минимальным количеством побочных явлений. Недостаточная безопасность химиопрепаратов диктует необходимость поиска новых фармакологических средств, позволяющих обеспечить высокую эффективность и хорошую переносимость при курсовом введении. Создание перспективных подходов к лечению злокачественных новообразований, включающих использование моноклональных антител, таргетных препаратов и ингибиторов контрольных точек позволило повысить селективность противоопухолевого действия лекарственных средств, но не решило проблему безопасности, продолжающую быть одной из наиболее значимых при выборе способа лечения.

Существует множество химиотерапевтических препаратов достаточно эффективных при различных нозологических формах злокачественных новообразований. Однако их применение часто ограничивается появлением миелотоксичности и жизнеугрожающих состояний. Алкилирующие агенты могут приводить к потере фертильности у онкологических больных репродуктивного возраста. Все это диктует необходимость поиска таких классов противоопухолевых веществ, которые при высокой эффективности будут менее токсичны и экономически выгодны.

Одним из перспективных классов веществ с небольшой прямой цитотоксической активностью, селективно подавляющих синтез структурного онкогена в опухолевых клетках – тубулина-бета класса 3, а также ингибирующих внутриклеточные киназы, в том числе тирозинкиназу анапластической лимфомы, являются производные 2-амино-4Н-хроменов. Одним из достоинств представителей этого класса соединений является их высокая биодоступность при энтеральном применении, что открывает широкие перспективы для создания пероральной лекарственной формы.

В этой связи исследование Марины Олеговны Дудиной, посвященное изучению острой и хронической токсичности 4-алкил-замещенного соединения класса аминохроменов АХ-554 при различных путях введения, а также определению антибластомной активности вещества, безусловно представляется актуальным.

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

Диссертантом на основе самостоятельно выдвинутой гипотезы и разработанного дизайна исследования проделана большая экспериментальная работа, которая включала постановку опытов *in vivo* и *in vitro*. Работа проведена на трех видах лабораторных животных, в том числе линейных, были использованы бактериальные тест-системы, а также культуры опухолевых клеток, полученные из сертифицированных питомников, государственных банков штаммов микроорганизмов и опухолей.

В своей работе автор достаточно корректно использует известные научные методы для обоснования полученных результатов, выводов и рекомендаций. Для подтверждения теоретических положений диссертант проводит экспериментальные исследования, целью которых является изучение острой и хронической токсичности, включающие определение мутагенных, канцерогенных, аллергенных, иммуно- и эмбриотоксических свойств соединения аминохромена, лабораторное исследование противоопухолевой активности веще-

ства АХ-554 в виде фармацевтической субстанции в культуре опухолевых клеток и на животных с перевитыми сингенными опухолями с последующим использованием методов статистической обработки данных.

Автором проанализированы 15 отечественных и 125 зарубежных статей по теме диссертации и опубликованы 8 научных работ, отражающих основное содержание работы.

Поставленная в диссертации цель была достигнута, а задачи – решены. Выводы и практические рекомендации достаточно обоснованы. Они объективны, вытекают из результатов собственного исследования, достоверны и подтверждены статистическим анализом.

### ***Научная новизна и теоретическая значимость работы***

Автором проведено комплексное экспериментальное исследование безопасности и противоопухолевой активности 4-алкил-замещенного производного 2-аминохромена (АХ-554). При изучении острой токсичности показано, что фармацевтическая субстанция АХ-554 относится к малотоксичным веществам при внутрижелудочном и внутрибрюшинном введении грызунам, а степень интоксикации, вызванная введением вещества, носит дозозависимый характер. В работе доказано, что АХ-554 относительно безвредное вещество при введении внутрижелудочно мышам и крысам и при введении внутрибрюшинно мышам.

В работе установлен диапазон эффективных цитотоксических концентраций в отношении опухолевых клеток немелкоклеточного рака легкого А549/АТСС, находящийся в пределах от  $10^{-9}$  до  $10^{-4}$  М, при этом средняя эффективная концентрация составляет  $2 \times 10^{-7}$  М. Эффективные дозы АХ-554 на опухолевой модели *in vivo* колеблются от 21,2 мг/кг до 384,0 мг/кг. В опытах на животных с карциномой легкого Lewis курсовое 7 суточное внутрижелудочное введение АХ-554 в средне-терапевтической и высшей терапевтической дозах сопровождалось формированием противоопухолевого и антиметастатического действия в виде торможения роста опухоли, уменьшения частоты ме-

тастазирования и количества метастазов в легкие, а также увеличением продолжительности жизни животных опухоленосителей на 50% относительно контрольной группы.

Большую научную значимость представляют данные о безопасности аминохромена АХ-554 при внутрижелудочном введении. В частности, сделан вывод о том, что исследуемое соединение является безопасным, поскольку не вызывает аллергических реакций немедленного и замедленного типа, иммунотоксического действия, не повышает вероятность возникновения мутагенных aberrаций ДНК, не оказывает отрицательного влияния на фертильную функцию самцов и самок и полученное от них потомство. Таким образом, в диссертационной работе Дудиной М.О. представлен ряд положений, определяющих новизну исследования.

Достоверность результатов выполненных исследований представляется вполне убедительной и основывается на принципах научной доказательности.

#### ***Практическая значимость исследования***

Описанные М.О. Дудиной научные результаты имеют большую практическую значимость, поскольку в работе были получены новые данные о биологической природе и совокупности фармакологических эффектов представителей перспективного класса веществ производных аминохромена АХ-554, обладающих противоопухолевой и антиметастатической активностью. Это раскрывает дальнейшие возможности для разработки и последующего применения отечественного химиотерапевтического препарата, обладающего противоопухолевым эффектом на животной модели и в отношении опухолевых клеток аденокарциномы легкого человека. Практическое значение работы обусловлено и тем, что АХ-554 обладает оптимальным профилем токсичности и безопасности, что может свидетельствовать о его потенциально хорошей переносимости и высокой эффективности при химиотерапевтическом лечении немелкоклеточного рака легкого у человека.

### ***Общая характеристика работы***

Диссертационная работа оформлена по традиционному плану и изложена на 143 страницах компьютерного текста, содержит 35 таблиц и 20 рисунков. Диссертация состоит из 6 глав, в четырех из которых представлены результаты собственных исследований, обсуждения результатов, выводов и заключения.

Во введении М.О. Дудиной обоснована актуальность исследования, поставлена цель и задачи, представлены все необходимые характеристики работы (теоретическая и практическая значимость, научная новизна и др.), сформулированы положения, выносимые на защиту.

Библиографический список содержит выходные данные 140 работ (15 работ отечественных авторов и 125 работ иностранных авторов), который полностью соответствует современному состоянию науки по теме диссертации.

Базовые положения диссертации нашли свое отражение в научной литературе и опубликованы в виде 8 работ, из которых 3 статьи – в рецензируемых журналах из перечня ВАК Российской Федерации и 1 статья – в журнале, входящем в базу цитирования Scopus. Дудина М.О. является соавтором патента на изобретение РФ, также оформленного по результатам диссертационного исследования. Основные научные положения работы представлены и обсуждались на всероссийских научных конференциях и конгрессах.

Все это подтверждает степень обоснованности результатов, полученных соискателем в работе.

Автореферат диссертационной работы М.О. Дудиной полностью соответствует рукописи диссертации.

#### ***Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации***

В целом диссертационная работа производит хорошее впечатление. Она написана хорошим научным языком с использованием современной терминологии, содержит актуальные научные факты. К несомненным достоинствам работы следует отнести большую экспериментальную работу, проведенную автором с участием трех видов животных и их потомства.

Принципиальных замечаний по работе нет. Однако для лучшего и наглядного представления дизайна исследования читателю хотелось бы увидеть в работе представленный графически экспериментальный материал с формированием групп исследуемых животных для каждого из разделов работы.

Вместе с тем, при ознакомлении с диссертацией возникли некоторые вопросы.

1. Изучали ли Вы активность вещества АХ-554 при внутрисосудистых путях введения?
2. Почему в качестве вещества для сравнения аллергезирующих свойств был выбран овальбумин?
3. В исследовании есть результаты изучения аллергезирующего свойства аминохромена АХ-554 при эпикутанном нанесении. В каких случаях для лечебного противоопухолевого воздействия планируется нанесение в виде мази?
4. Как Вы думаете при лечении каких еще нозологических форм злокачественных новообразований будет эффективно 4-алкил-замещенное производное аминохромена?

Данные вопросы могут послужить предметом для дискуссии или дальнейших исследований.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация Дудиной Марины Олеговны «Антибластомная активность и безопасность 4-алкил-замещенного производного аминохромена» является самостоятельным, законченным научным квалификационным исследованием, содержащим новое решение актуальной задачи по разработке перспективных противоопухолевых лекарственных средств, обладающих высокой активностью и относительной безопасностью при системном применении, что имеет важное научное и практическое значение для фармакологии и клинической фармакологии.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости, объему выполненных исследований диссертационная работа соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (в редакциях Постановлений Правительства РФ №335 от 21.04.2016 г. и №748 от 02.08.2016 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Дудина Марина Олеговна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент

старший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии  
Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиал  
Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный ме-  
дицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохра-  
нения Российской Федерации, доктор медицинских наук (14.01.12, 14.03.09)

Елена Вячеславовна Абакушина

« 16 » сентября 2020 г.

Подпись доктора медицинских наук Е.В. Абакушиной  
заверяю

Ученый секретарь  
МРНЦ им. А.Ф. Цыба  
филиал ФГБУ «НМИИ радиологии»  
Минздрава России,  
кандидат биологических наук  
« 16 » 01 2020 г.



Н.А. Печенина

249031, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королёва, д. 4  
Телефон: 8(484)-392-96-04  
E-mail: [mrrc@mrrc.obninsk.ru](mailto:mrrc@mrrc.obninsk.ru); [abakushina@mail.ru](mailto:abakushina@mail.ru)