

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, доцент



[Handwritten signature]
А.С. БЛАГОНПРОВОВА

«14» января 2020 г.

О Т З Ы В

ведущей организации – федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России) – о научно-практической значимости диссертационной работы Дудиной Марины Олеговны «Антибластомная активность и безопасность 4-алкил-замещенного производного аминохромена» 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, в структуре смертности населения развитых стран онкологические заболевания занимают второе-третье место; раннее выявление злокачественных опухолей на стадиях с относительно благоприятным клиническим прогнозом остается не-

решенной проблемой; современные подходы к комплексному и комбинированному лечению злокачественных новообразований, помимо проведения хирургических операций и применения лучевых методов, включают использование целого ряда антибластомных 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 М.О. Дудина при выполнении диссертационного проекта, что обуславливает его несомненную актуальность и своевременность.

Связь с планами соответствующих отраслей науки и экономики России

Настоящий диссертационный проект выполнен 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.

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

Новизна исследования М.О. Дудиной не вызывает сомнений. Она обусловлена следующим: впервые проведено комплексное экспериментальное исследование безопасности и противоопухолевой активности 4-алкилзамещенного производного 2-аминохромена АХ-554 в виде фармацевтической субстанции в отношении солидной опухоли легкого и в культуре клеток немелкоклеточного рака легкого. При изучении острой токсичности АХ-554 в виде фармацевтической субстанции для мышей и крыс обоего пола впервые показано, что по классификации Организации экономического содействия и развития (ОЕСД) в зависимости от пути введения вещество относится к V классу токсичности (практически нетоксично, при введении внутрибрюшинно) или VI классу токсичности (относительно безвредные вещества, при введении внутрижелудочно).

Автором показано, что в диапазоне доз от 21,2 до 384,0 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. Автор доказала, что внутрижелудочное курсовое введение фармацевтической субстанции АХ-554 также увеличивает продолжительность жизни животных – носителей карциномы легкого Lewis.

М.О. Дудина установила отсутствие у АХ-554 аллергенных, иммунотоксических, эмбриотоксических, канцерогенных и мутагенных свойств при однократном и курсовом внутрижелудочном введении.

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 диапазона противоопухолевых концентраций в культуре клеток, методы воспроизведения сингенных опухолевых систем, методы изучения канцерогенности, иммунотоксичности и мутагенности, корректно использованные для обоснования химиотерапевтической эффективности и безопасности 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 аргументированно доказываются соответствующими исследованиями. Выводы и положения диссертации достаточно обоснованы и логично вытекают из представленного материала. Практические рекомендации соответствуют содержанию работы и заслуживают одобрения.

Значимость результатов работы для науки и практики

Результаты исследования М.О. Дудиной имеют как теоретическое, так и практическое значение. Полученные результаты обогащают современную науку представлениями о спектре фармакологического действия нового соединения – 4-алкил-замещенного производного аминохромена. Данные об острой и хронической токсичности вещества, его безопасности, являются основанием для разработки оптимальной стратегии химиотерапевтического лечения чувствительных к производным хроменов опухолей.

Результаты работы внедрены в научно-исследовательскую работу кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), используются в исследовательском процессе лаборатории фармакологии и отдела химии, технологии синтетических лекарственных средств и аналитического контроля АО «ВНЦ БАВ» (г. Старая Купавна), лаборатории фармакокинетики и таргетной фармакотерапии Центра перспективных исследований инновационных лекарственных средств ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва» (г. Саранск).

По результатам исследования опубликовано 8 печатных работ, из которых имеется 3 публикации в центральных рецензируемых изданиях и журналах, включенных в перечень ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, в том числе 1 – в издании, индексируемом международной системой цитирования Scopus.

М.О. Дудиной 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 Дудиной М.О. 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 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», ка-

федры фармакологии и клинической фармакологии с курсом фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева», кафедр 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, отвечает принципу внутреннего единства, логично изложена, соответствует всем необходимым требованиям. Автором проделана большая работа, имеющая важное теоретическое и практическое значение. Принципиальных замечаний по работе нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании кафедры общей и клинической фармакологии (протокол № 6 от «13» января 2020 г.).

Заведующая кафедрой общей и клинической фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, доцент

Любовь Валерьевна Ловцова

Адрес: 603005 Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, телефон: +7-831-439-09-43, факс: +7-831-439-01-84, адрес электронной почты: rector@pimunn.ru.

Подпись доктора медицинских наук, доцента Л.В. Ловцовой заверяю.

Ученый секретарь федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор биологических наук



Наталья Николаевна Андреева