

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.2.058.01 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 27.02.2023 г. № 3

О присуждении Кудрявцеву Михаилу Юрьевичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Противоопухолевая активность некоторых производных пиридинкарбоновых кислот (*in vitro* и *in vivo* исследование)» по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология принята к защите 12.12.2022 г. протокол № 8 диссертационным советом 21.2.058.01 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, Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Соискатель Кудрявцев Михаил Юрьевич, 1973 года рождения, в 1996 г. окончил лечебный факультет Ярославской государственной медицинской академии по специальности «Лечебное дело».

В период подготовки диссертации Кудрявцев М.Ю. являлся соискателем кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский

государственный университет им. Н.П. Огарёва» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации с 01.06.2022 года по настоящее время.

В настоящее время работает в должности заместителя главного врача по медицинской части Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Балашихинский родильный дом» (г. Балашиха Московской области).

Диссертация выполнена на кафедрах онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии медицинского института федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации и кафедре фармацевтической технологии и фармакологии Института профессионального образования федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Диссертация подготовлена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для поддержки ведущих научных школ Российской Федерации НШ-843.2022.3.

Научный руководитель – Дерябина Ольга Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, кафедра онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии медицинского института, доцент кафедры.

Научный консультант – Блинова Екатерина Валериевна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра фармацевтической технологии и фармакологии Института профессионального образования, профессор кафедры.

Официальные оппоненты:

Покровский Михаил Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Заборовский Андрей Владимирович - доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Нижний Новгород), в своем положительном заключении, подписанном доктором медицинских наук, доцентом Ловцовой Любовью Валерьевной – заведующим кафедрой общей и клинической фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства

здравоохранения Российской Федерации, указала, что диссертационная работа Кудрявцева Михаила Юрьевича «Противоопухолевая активность некоторых производных пиридинкарбоновых кислот (*in vitro* и *in vivo* исследование)», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология 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.Ю. Кудрявцева полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г., № 426 от 20.03.2021 г., № 1539 от 11.09.2021 г., №1690 от 26.09.2022 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор М.Ю. Кудрявцев, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Соискатель имеет 8 научных работ, из них: 4 статьи – в журналах, входящих в перечень ВАК при Минобрнауки России, 2 статьи – в журналах, индексируемых международной системой цитирования Scopus. Публикации посвящены вопросам изучения противоопухолевой активности новых производных пиридинкарбоновых кислот. Общий объем публикаций составил

2,55 печатных листа и содержит 85% авторского вклада. Оригинальность работы, определенная по системе «Антиплагиат», составляет 90,01%.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Кудрявцев, М.Ю. К вопросу о противоопухолевой активности нового соединения – производного пиридина / М.Ю. Кудрявцев, Е.А. Самышина, О.Н. Дерябина, К.К. Арутюнян, А.А. Епишкина // Вестник Биомедицина и социология. – 2021. – Т. 6. – №4. – С. 52-59.

2. Кудрявцев, М.Ю., Молекулярный докинг потенциальных мишеней перспективного отечественного противоопухолевого соединения ЛХТ-13-19 / Е.А. Самышина, О.Н. Дерябина, М.Ю. Кудрявцев, О.М. Тумутолова, Е.В. Блинова // Вестник Биомедицина и социология. – 2021. – Т. 6. – №4. – С. 91-98.

3. Кудрявцев, М.Ю. Получение и механизм противоопухолевого действия соединения 4Н-аминохромена /Е.В. Блинова, М.Ю. Кудрявцев, Д.Н. Шимановский, С.Я. Скачилова, А.А. Епишкина, Д.С. Блинов, О.М. Тумутолова, Е.А. Симакина, Ю.А. Шифрин, О.Н. Дерябина, Е.В. Шилова, А.А. Махрова, К.К. Арутюнян // Химико-фармацевтический журнал. – 2022. – Т. 56. – №1. – С. 15-18

4. Кудрявцев, М.Ю. Внеэкспериментальный поиск молекул с противоопухолевой активностью и молекулярный докинг в ряду производных пиридинкарбоновых кислот / Дерябина О.Н., Кудрявцев М.Ю., Тумутолова О.М., Блинова Е.В., Епишкина А.А., Скачилова С.Я., Махрова А.А., Блинов Д.С. // Вестник Биомедицина и социология. – 2022. – Т. 7. № 3. – С. 37-42.

5. Кудрявцев, М.Ю. Изучение фармакологической активности лхт-17-19 в культурах клеток эпителиальных опухолей, экспрессирующих EGFR / Кудрявцев М.Ю., Тумутолова О.Н., Дерябина О.Н., Епишкина А.А., Вавилова О.С., Гилевская Ю.С., Блинова Е.В. // Вестник «Биомедицина и Социология». – 2022 Т.7№3. – С.70-74.

6. Blinova, Ekaterina V. Antitumor activity of the novel pyridine derivative /Ekaterina V. Blinova, Anna V. Epishkina, Oksana M. Tumutolova, Olga N. Deryabina, Sofia Ya. Skachilova, Mihail Yu. Kudriavtsev , Evgenia V. Shikh , Olga

S. Vavilova , Yulia S. Gilevskaya , Gordey V. Brykin , Anna A. Makhrova, Dmitry S. Blinov // Research Results in Pharmacology. – 2022. –Vol. 8(3). – P. 81-85.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

Смирновой Елены Юрьевны - кандидата медицинских наук, старшего научного сотрудника отдела молекулярной и клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Яснецова Виктора Владимировича - доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника - заведующего лабораторией экспериментальной и клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Государственный научный центр РФ – Институт медико-биологических проблем Российской академии наук (ГНЦ РФ – ИМБП РАН).

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

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что доктор медицинских наук, профессор Покровский Михаил Владимирович и доктор медицинских наук, доцент Заборовский Андрей Владимирович ведущие специалисты в области фармакологии, клинической фармакологии, известные своими работами, по тематике, представленной к защите диссертации.

Выбор ведущей организации обосновывается тем, что федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации известен своими исследованиями и публикациями близкими по теме диссертации, способен оценить научную новизну и практическую значимость полученных результатов данной диссертации и дал свое согласие.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- разработаны новые подходы к синтезу 9-аминия-3,3-диметил-3,4-дигидроакридин-1(2H)-она 2-гидроксипутандиоат с лабораторным шифром учреждения-разработчика ЛХТ-17-19;

- предложен новый высокотехнологичный метод неклинического экспериментального изучения специфической противоопухолевой активности и механизма действия кандидата в молекулярно-направленное лекарственное средство – трехмерная органоидная модель EGFR-экспрессирующего рака молочной железы;

- рассчитана высокая вероятность ингибиторного действия ЛХТ-17-19 в отношении киназы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR); высокая вероятность наличия в спектре действия вещества общего противоопухолевого эффекта, в также антибластомного действия в отношении колоректального рака, рака молочной железы, рака мочевого пузыря и рака толстого кишечника, а также лимфобластной лейкемии; ингибиторное действие в отношении киназы Мус и киназы PDGFR;

- доказана способность соединения ЛХТ-17-19 ингибировать некоторые протеинкиназы, находящиеся в активированном состоянии;

- доказано, что в процессе докингового сближения и последующей стыковки с активным сайтом тирозинкиназы EGFR-K и рецептора фолатов человека FOLR2 внутри молекулы ЛХТ-17-19 формируется дополнительная водородная связь между протоном водорода аминогруппы и атомом кислорода карбонильной группы с атомными расстояниями 2,21 Å и 2,49 Å соответственно;

- предложено новое для отечественной фармакологии соединение – производное пиридинкарбоновой кислоты, обладающее свойствами молекулярно-направленного агента в отношении эпителиальных опухолей, экспрессирующих EGFR.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

определены эффективные цитостатические концентрации соединения ЛХТ-17-19 в культурах EGFR-экспрессирующих рака поджелудочной железы (PANC-1) и мочевого пузыря (HT-29);

доказано, что исследуемое соединение достоверно увеличивает время удвоения размера опухолевого узла, снижает частоту метастазирования и повышает продолжительность жизни иммунодефицитных гуманизированных мышей – носителей ксенографтной EGFR-позитивной аденокарциномы легкого человека.

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

разработаны и внедрены: в учебную работу кафедр фармакологии и клинической фармакологии с курсом фармацевтической технологии медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева» (г. Саранск), фармацевтической технологии и фармакологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (г. Москва), используются в работе научного семинара отдела химии, технологии синтетических лекарственных средств и аналитического контроля АО «ВНЦ БАВ» (г. Старая Купавна Московской области), в научную работу отдела молекулярной и клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты, проведенные на культурах опухолевых клеток, полученных из официальных биобанков, с использованием международно-сертифицированных и валидированных методов оценки цитотоксичности, эксперименты по созданию ксенографтной аденокарциномы легкого человека выполнены на достаточном количестве животных;

теория подавления роста и размножения опухолевых клеток под действием инновационных соединений из класса производных пиридинкарбоновых кислот базируется на известных из данных литературы сведениях о антибластомном действии веществ – аналогов нуклеозидов;

идея молекулярно-направленного действия ЛХТ-17-19 в отношении канцерогенных протинкиназ лежит в плоскости теории химиотерапии и таргетного лечения опухолей и подтверждена результатами количественного анализа структура – активность и экспериментов по молекулярному докингу веществ с активными центрами таргетных макромолекул;

использованы известные данные о значении протеинкиназ в качестве драйверов опухолевой прогрессии и канцерогенной трансформации клеток человека, которые применены для обоснования идеи настоящей работы, а их справедливость доказана в культуральном исследовании ЛХТ-17-19 и в опытах на животных – носителях EGFR-экспрессирующей опухоли, а также на высокотехнологичной органоидной модели рака молочной железы;

установлена количественная и качественная сопоставимость результатов, полученных автором в ходе исследования, с результатами использования классических противоопухолевых препаратов, в том числе киназных ингибиторов, полученными в ходе параллельного сравнительного доклинического исследования, а также с результатами, представленными в независимых зарубежных источниках по поиску и изучению новых противоопухолевых лекарственных средств;

использованы современные методики сбора и обработки информации, в том числе система статистического анализа и обработки данных STATA 17.0 (StataCorp LLC, США).

Личный вклад соискателя состоит в самостоятельной разработке научной гипотезы исследования, формулировании цели и задачи диссертации, обосновании актуальности выполнения работы. Лично автором определена методологическая база исследования. Автор выполнил количественный анализ структура – активность и структура – токсичность, непосредственно участвовал в проведении экспериментов по молекулярному докингу, лично выполнил исследования в культурах опухолевых клеток. Диссертант принимал участие в изучении активности ЛХТ-17-19 на органоидной и животной моделях опухолей, непосредственно проводил анализ и статистическую обработку полученных результатов. М.Ю. Кудрявцевым подготовлены научные публикации, заявка на получение патента на изобретение; он самостоятельно написал рукопись диссертации.

Диссертация Кудрявцева Михаила Юрьевича полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г., № 426 от 20.03.2021 г., № 1539 от 11.09.2021 г., №1690 от 26.09.2022 г.), в диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 27 февраля 2023 года диссертационный совет принял решение присудить Кудрявцеву Михаилу Юрьевичу ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 7 докторов наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени - 17, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель
диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор



Потешкина Наталия Георгиевна

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор



Духанин Александр Сергеевич

28 февраля 2023 г.

