

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Заборовского А.В. на диссертацию Кудрявцева Михаила Юрьевича на тему «Противоопухолевая активность некоторых производных пиридинкарбоновых кислот (*in vitro* и *in vivo* исследование)», представленную в диссертационный совет 21.2.058.01, созданный на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность избранной темы исследования

Одним из наиболее существенных обстоятельств, ограничивающих клиническое использование противоопухолевых лекарственных средств, является их высокая токсичность и малая широта терапевтического действия. Недостаточная безопасность химиопрепаратов диктует необходимость поиска новых фармакологических средств, подходов, позволяющих обеспечивать высокую активность и хорошую переносимость при курсовом введении. Создание перспективных подходов к лечению злокачественных новообразований, включающих использование препаратов моноклональных антител, высокоспецифичных рецепторных антагонистов позволило повысить селективность противоопухолевого действия, но не решило проблему безопасности, продолжающую быть одним из наиболее значимых лимитирующих обстоятельств при выборе метода лечения.

Одним из перспективных классов веществ с небольшой прямой цитотоксической активностью, селективно подавляющих синтез структурных онкогенов в опухолевых клетках, а также по литературным данным ингибирующих внутриклеточные рецепторные киназы, в том числе являющиеся драйверами канцерогенеза, являются производные пиридинкарбоновых кислот.

В нашей стране ранее разрабатывались подходы к получению экономически обоснованных фармацевтических технологий наработки веществ рассматриваемой химической природы с высокой степенью выхода конечного продукта. Одним из достоинств представителей производных пиридинкарбоновых кислот является их высокая биодоступность при энтеральном применении, что открывает широкие перспективы для создания пероральной лекарственной формы.

В этой связи исследование Михаила Юрьевича Кудрявцева, посвященное изучению противоопухолевого потенциала ряда представителей класса производных пиридинкарбоновых кислот с определением основных молекулярных мишеней – точек приложения механизма действия веществ, представляется безусловно актуальным.

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

Использованные автором методы исследования полностью отвечают поставленным цели и задачам. Диссертантом с применением валидных методов установлен прогноз спектра противобластомного действия соединения ЛХТ-17-19, а также установлены молекулярные основы лиганд-рецепторного взаимодействия между веществом и потенциальной мишенью – онкогенной киназой. Диссертантом на основе самостоятельно выдвинутой гипотезы и дизайна проведена разработка оригинальной экспериментальной ксенографтной модели человеческого EGFR-экспрессирующего немелкоклеточного рака легкого с использованием в качестве акцептора атимических иммунодефицитных облученных мышей-самок BALB/c nu/nu с пересаженными человеческими лимфоцитами в качестве биологической платформы для изучения особенностей реализации антибластомного действия ЛХТ-17-19 в условиях целостного организма. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации логично вытекают из результатов проведенного исследования. Проанализированы отечественные и

зарубежные работы по теме диссертации и подготовлены необходимые публикации, отражающие основное содержание работы.

Научная новизна и теоретическая значимость работы

Диссертантом впервые осуществлено прогнозирование биологической активности четырех веществ, структурно представленных производными пиридинкарбоновых кислот с применением количественного анализа структура – активность и специальной программной среды для его проведения. На основании установленного спектра потенциальных мишеней диссертант провел эксперименты по докинговому сближению наиболее перспективной молекулы из изученных – вещества ЛХТ-17-19 – с активными центрами киназ, участвующих в опухолевой прогрессии и трансформации и доказал, что наибольшее сродство и ингибиторные свойства соединения ЛХТ-17-19 проявляет в отношении киназы рецептора эпидермального фактора роста.

Автором разработан способ получения 9-аминия-3,3-диметил-3,4-дигидроакридин-1(2H)-она 2-гидроксипутандиоата (соединения ЛХТ-17-19) в условиях лаборатории химического синтеза, при этом использована трехэтапная технология, не требующая больших экономических затрат.

В культурах клеток рака поджелудочной железы PANC-1 и мочевого пузыря HT-29 соединение ЛХТ-17-19 продемонстрировало высокий цитостатический эффект, подавляя рост клеток опухоли в концентрациях менее 10^{-4} М. При этом, диссертантом также была установлена эскалация активности при инкубации в присутствии соединения специально созданной для целей выполнения настоящего диссертационного проекта органоидной модели EGFR-экспрессирующего рака молочной железы.

Применение специальной лабораторной *in vivo* модели для исследования противоопухолевого действия перспективных лекарственных веществ с использованием в качестве носителя человеческой опухоли иммунодефицитных гуманизированных мышей позволило М.Ю. Кудрявцеву

доказать наличие противоопухолевого действия ЛХТ-17-19 в условиях целостного организма, сопровождающегося снижением летальности животных. Достоверность результатов выполненных исследований представляется вполне убедительной и основывается на принципах научной доказательности.

Практическая значимость

Полученные М.Ю. Кудрявцевым научные результаты имеют большую практическую значимость, поскольку открывают широкие горизонты разработки и последующего применения перспективного отечественного вещества, обладающего противоопухолевым эффектом на экспериментальных моделях опухолей человека. Практическое значение работы обусловлено и тем, что ЛХТ-17-19 обладает молекулярно-направленным действием в отношении киназы эпидермального фактора роста и его применение у животных-опухоленосителей не только не приводит к формированию системного токсического действия, но сопровождается увеличением продолжительности жизни животных.

Большое практическое значение имеет и разработанная автором технология лабораторного получения действующего вещества 9-аминия-3,3-диметил-3,4-дигидроакридин-1(2H)-она 2-гидроксипутандиоата.

Общая характеристика работы

Во введении М.Ю. Кудрявцев грамотно обосновывает актуальность выбранной темы диссертационного исследования. Литературный обзор посвящен освещению биологии макромолекул киназ и их участия в канцерогенезе. В частности, изложены механизмы антибластомного действия, место и роль агентов – ингибиторов и модуляторов драйверных киназ в современной онкофармакологии.

Во второй главе диссертант подробно описала материалы и методы исследования. Дана детальная характеристика исследуемого вещества,

описаны подходы к выбору доз и режимов введения. Изложены подходы к постановке экспериментов и используемые методы фармакологического, математического, культурального исследования. В третьей главе автор исчерпывающе изложил результаты внеэкспериментального количественного анализа структура – активность четырех соединений из группы производных пиридинкарбоновых кислот, выделил наиболее перспективного кандидата – соединение ЛХТ-17-19 – и для него установил наиболее вероятную молекулярную мишень – EGFR. Четвертая глава посвящена исследованию спектра и механизма противоопухолевой активности ЛХТ-17-19 на моделях *in vivo* и *in vitro*.

Особо хотелось бы обратить внимание на применение в научно-доказательном арсенале органоидной и ксенографтной опухолевых моделей. В заключении автор систематизирует полученные результаты, умело используя современные литературные данные для обоснования справедливости своих научных суждений.

Цель работы полностью соответствует теме диссертации, а сформулированные задачи нашли аргументированные ответы. План построения диссертационного проекта соответствует классической традиции, сама работа изложена на 150 страницах текста, иллюстрирована 34 рисунками, 11 таблицами и состоит из введения, главы 1 (обзора литературы), главы 2 (материалы и методы исследования), глав 3-5 с описанием полученных собственных результатов, обсуждения результатов, выводов и заключения. Библиографический список содержит выходные данные 173 литературных источников, из которых 158 – иностранных.

По теме диссертации автор опубликовал 8 работ, из которых 4 статьи – в рецензируемых журналах из перечня ВАК при Минобрнауки России, 2 статьи – в журналах, входящих в базы цитирования Scopus.

Автореферат диссертационной работы М.Ю. Кудрявцева полностью соответствует рукописи диссертации.

Общие замечания по диссертационной работе

В целом диссертационная работа производит хорошее впечатление. Принципиальных замечаний по работе нет. Отдельные неточности не снижают научно-практической значимости работы. Вместе с тем, при ознакомлении с диссертацией возникли вопросы, на которые в продолжение научной дискуссии хотелось бы получить ответы:

1. Какие механизмы лежат в основе антиметастатического действия ЛХТ-17-19?
2. При каких путях введения возможно потенциальное применение исследуемого Вами соединения?
3. Какие еще перспективные молекулы из группы производных пиридинкарбоновых кислоты могут быть изучены в рамках продолжения начатого Вами исследования?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Кудрявцева Михаила Юрьевича на тему «Противоопухолевая активность некоторых производных пиридинкарбоновых кислот (*in vitro* и *in vivo* исследование)» является самостоятельным, законченным научным квалификационным исследованием, содержащим новое решение актуальной задачи по разработке перспективных противоопухолевых лекарственных средств, обладающих высокой активностью 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 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.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Михаил Юрьевич Кудрявцев, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент

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, доктор медицинских наук, доцент



Андрей Владимирович Заборовский

Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1;
Телефон: +7 (495) 609-67-00;
e-mail: azabor@mail.ru.

**Подпись официального оппонента д.м.н., доцента
Заборовского А.В. «заверяю»**

Ученый секретарь

ФГБОУ ВО МГМСУ им А.И. Евдокимова Минздрава России

Доктор медицинских наук,
профессор



Васюк Юрий Александрович

«23» 01 2023 года