



УТВЕРЖДАЮ

Ректор

ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России,
д.м.н., доцент

Н.Н. Карякин

«27» января 2023 года

ОТЗЫВ 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 Кудрявцева Михаила Юрьевича «Противоопухолевая активность некоторых производных пиридинкарбоновых кислот (*in vitro* и *in vivo* исследование)» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. 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 нерешенной проблемой; современные подходы к комплексному и комбинированному лечению злокачественных новообразований помимо проведения хирургических операций и применения лучевых методов, включают использование целого ряда противоопухолевых 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.

Вышеизложенное обуславливает актуальность и своевременность диссертационного исследования М.Ю. Кудрявцева.

Связь с планами соответствующих отраслей науки и экономики России

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с комплексным планом научных исследований ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева» и 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, гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки ведущих научных школ Российской Федерации НШ-834.2022.3.

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

Новизна исследования М.Ю. Кудрявцева не вызывает сомнений, поскольку автором впервые проведено комплексное внеэкспериментальное исследование по прогнозированию фармакологической активности в ряду производных пиридинкарбоновой кислоты на основе двух фундаментальных методов – количественного анализа структура – активность (QSAR) и молекулярного докинга. Автором показано, что с точки зрения практического использования наибольшее значение имеет молекула с лабораторным шифром ЛХТ-17-19, для которой спрогнозированы противоопухолевый эффект, а также активность по стимуляции апоптоза, ингибиторная активность в отношении ряда киназ, задействованных в опухолевом росте.

М.Ю. Кудрявцев разработал и валидировал лабораторный метод получения субстанции соединения ЛХТ-17-19, пригодный для последующего промышленного использования, что позволило наработать вещество в количестве, достаточном для проведения *in vitro* и *in vivo* фрагментов работы.

При выполнении экспериментов на двумерных и трехмерных культурах клеток опухолей человека диссертантом получены результаты, доказывающие высокий антибластомный потенциал ЛХТ-17-19 в отношении опухолей, экспрессирующих рецептор эпителиального фактора роста – один из мощных онкогенных маркеров. В опытах на иммуноскомпрометированных мышах с перевитым ксенографтом EGFR-позитивной карциномы легкого введение соединения ЛХТ-17-19 сдерживало рост опухоли, подавляло метастатический процесс и увеличивало продолжительность жизни мышей – носителей ксенографтной опухоли.

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 методы количественного анализа структура – активность (QSAR) и молекулярного докинга, методы воспроизведения ксенографтных опухолевых систем, методы формирования трехмерных опухолеподобных структур – органоидов, корректно использованные для обоснования химиотерапевтической эффективности и механизма действия субстанции ЛХТ-17-19, 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, 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.Ю. Кудрявцева носят как теоретический, так и практический характер. Полученные результаты обогащают современную науку представлениями о механизме фармакологического действия нового соединения – производного пиридинкарбоновой кислоты ЛХТ-17-19. Данные о фармакологической активности вещества могут быть использованы для дальнейшего планирования доклинического исследования. Автор разработал лабораторный метод получения субстанции соединения, который можно использовать при разработке промышленной технологии фармацевтической субстанции активного вещества.

Результаты, полученные в ходе внеэкспериментального исследования активности соединений пиридинкарбоновых кислот, свидетельствуют о том, что эти соединения потенциально обладают широким спектром мишеней и видов фармакологического действия. Это создает перспективы дальнейшего исследования подобных соединений.

Результаты работы используются в научной работе кафедр фармакологии и клинической фармакологии с курсом фармацевтической технологии Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева», фармацевтической технологии и фармакологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), внедрены в исследовательский процесс отдела химии, технологии и аналитического контроля синтетических лекарственных средств АО «Всесоюзный научный центр по безопасности биологически активных веществ» (г. Старая Купавна Московской области).

По результатам исследования опубликовано 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.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

1. Учитывая несомненную практическую значимость выполненного Кудрявцевым М.Ю. 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», кафедры 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.

3. Изученные соединения могут быть использованы в качестве потенциальных молекул для поиска новых противоопухолевых лекарственных средств, а также при создании промышленной технологии получения субстанции кандидата в лекарственное средство соединения ЛХТ-17-19.

В целом диссертация отвечает принципу внутреннего единства, логично изложена, соответствует установленным требованиям. Замечаний по работе нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Кудрявцева Михаила Юрьевича «Противоопухолевая активность некоторых производных пиридинкарбоновых кислот (*in vitro* и *in vivo* исследование)» 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 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 М.Ю. Кудрявцев, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании кафедры общей и клинической фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 3 от 26 января 2023 г.).

Заведующий кафедрой общей и
клинической фармакологии
ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент

 Любовь Валерьевна Ловцова

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

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России,
доктор биологических наук





Наталья Николаевна Андреева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России),

Адрес: 603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1.

Тел.: (831) 422-12-50; факс: (831) 439-01-84

Сайт: <http://pimunn.ru/>

E-mail: rector@pimunn.ru