

УТВЕРЖДАЮ
ректор федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования
«Казанский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор
А.С. Созинов
2023г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научной и практической ценности диссертации

Додоховой Маргариты Авдеевны

на тему: «Патогенетические механизмы влияния гибридных оловоорганических соединений на рост и развитие злокачественных новообразований», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям

3.3.3. Патологическая физиология и 1.5.4. Биохимия.

Актуальность темы исследования

Злокачественные новообразования в России являются социально значимой проблемой. Несмотря на широкий арсенал химиотерапевтических средств, актуальным является поиск и изучение новых соединений, обладающих противоопухолевым действием.

В настоящее время активно изучается в качестве кандидатов в противоопухолевые лекарственные средства множество субстанций, в состав молекул которых входит атом металла, особый интерес в этой связи вызывают органические соединения олова. Оловоорганические соединения проявили себя как высокоэффективные антипролиферативные агенты *in vitro*.

Исследования фармакологической активности на моделях злокачественного роста *in vivo* малочисленны ввиду высокой системной токсичности описанных в литературе органических соединений на основе олова. Создание гибридных оловоорганических молекул, содержащих фрагмент 2,6-дитрет-бутилфенола, позволило существенно повысить показатели безопасности применения тестируемых агентов при сохранении искомой биологической активности.

Комплексное доклиническое исследование, включающее определение токсикометрических характеристик, общей и специфической токсичности, а также фармакологической активности на моделях перевиваемых опухолей животных является фундаментальной основой для разработки инновационного класса гибридных оловоорганических соединений в качестве перспективных кандидатов в противоопухолевые лекарственные средства.

Научная новизна исследования

Результаты, описанные в диссертационной работе Додоховой М.А., а также научные положения, выносимые на защиту, практические рекомендации и выводы отличаются существенной научной новизной.

В рамках выполнения исследования впервые проведено *in vivo* комплексное изучение инновационных агентов, обладающих противоопухолевым и антиметастатическим эффектом, в ряду новых гибридных оловоорганических соединений, содержащих фрагмент 2,6-дитрет-бутилфенола; продемонстрирована возможность значительного снижения токсичности оловоорганических соединений путем наращивания в молекуле протекторных антиоксидантных органических групп 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил; установлено наличие статистически значимого противоопухолевого и антиметастатического эффектов у соединений бис-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)тиолат диметилолова (Me-3) и (3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)тиолат трифенилолова (Me-5) на моделях

перевиваемых опухолей мышей меланомы B16 и эпидермоидной карциномы Lewis; выявлен косвенный синергический эффект при комбинированном введении Me-3 и Me-5 и цисплатина на обеих моделях опухолевого роста; *in vivo* изучен патогенетический механизм действия эффективной и токсической доз соединений Me-3 и Me-5; предложен и обоснован новый методический подход – «упрощенный» универсальный алгоритм скринингового исследования активности соединений с предполагаемым противоопухолевым действием.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, основаны на достаточном количестве экспериментальных исследований, применении классических и современных методик, обоснованном использовании адекватных методов статистического анализа полученных данных.

Исследования проводились с использованием современных патофизиологических, фармакологических, токсикологических, морфологических и биохимических методов. При выполнении исследований диссертант следовал требованиям законодательства и рекомендаций по проведению экспериментов на животных.

Полученные Додоховой М.А. результаты исследований свидетельствуют об успешном решении поставленных научных задач и обоснованности положений, выносимых на защиту. Выводы логически вытекают из полученных результатов и соответствуют им, открывая широкие перспективы для дальнейших исследований.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Диссертационная работа Додоховой М.А. имеет высокую ценность как с теоретической, так и практической точки зрения.

В частности, представленные в диссертационной работе результаты вносят значительный вклад в систему современных представлений о механизмах противоопухолевой и антиметастатической активности гибридных оловоорганических соединений, а также о некоторых закономерностях изменения общей и специфической токсичности в зависимости от вида и количества лигандных группировок у атома олова в молекуле; об изменении показателей фармакологической эффективности от уровня введенной дозы. Практические рекомендации являются универсальными и могут быть применимы к доклиническим исследованиям широкого спектра соединений с предполагаемым противоопухолевым действием.

Результаты диссертационного исследования создают предпосылки для дальнейшей разработки органических соединений на основе олова в качестве перспективных кандидатов в противоопухолевые лекарственные средства.

Оформление и содержание работы

Диссертация Додоховой М.А. написана по традиционному плану. Работа изложена на 295 страницах, содержит введение, обзор литературы, материалы и методы проведенного исследования, четыре главы собственных результатов, отражающие полученные в работе данные и их обсуждение, завершается заключением, выводами, практическими рекомендациями, списком литературы, приложениями. Диссертация проиллюстрирована 61 таблицей и 77 рисунками. Библиография представлена ссылками на 355 литературных источников (133 отечественных и 222 зарубежных).

Введение содержит обоснование актуальности темы исследования с характеристикой степени ее разработанности, формулировку цели и задач исследования, описание научной новизны, теоретической и практической значимости работы, здесь же формулируются основные положения, выносимые на защиту, приводятся сведения об апробации результатов исследования, личном вкладе соискателя.

Глава 1 «Обзор литературы» посвящен структурным особенностям и степени результатам изучения антипролиферативной, противоопухолевой и антиметастатической активности органических и комплексных соединений олова с различными лигандными группировками, роли про/антиоксидантных агентов в развитии опухолевого процесса и химиотерапевтической практике; а также перспективам использования гибридных оловоорганических соединений в качестве кандидатов в противоопухолевые средства.

Глава 2 «Материалы и методы» содержит подробное описание химической структуры тестируемых соединений, проведения различных этапов экспериментальной части и используемых в работе методов исследования и анализа полученных данных.

Глава 3 «Комплексная оценка токсичности гибридных оловоорганических соединений» включает результаты предварительных испытаний гибридных оловоорганических соединений: поиск оптимального носителя, экспериментальные данные комплексной оценки безопасности применения (токсичности) по протоколам OECD 420, OECD 425 с описанием клинической картины интоксикации, а также углубленного изучения общетоксического действия и специфической гепато-, кардио- и нефротоксичности в динамике развития интоксикации.

В главе 4 «Исследование противоопухолевой и антиметастатической активности гибридных оловоорганических соединений на моделях перевиваемых опухолей» поэтапно описаны результаты предварительного и основного испытания тестируемых соединений на двух экспериментальных моделях злокачественных неоплазий: меланоме B16 и эпидермоидной карциномы Lewis, а также результаты комбинированного введения Me-3 и Me-5 с цисплатином.

В главе 5 «Упрощенная методика скринингового исследования фармакологической активности оловоорганических соединений с предполагаемым противоопухолевым действием» приводится подробное описание авторской методики и сопоставление ее с классическим

методологическим алгоритмом. В результате сравнительных экспериментов доказано получение идентичных данных о перспективности дальнейших углубленных исследований соединений с предполагаемым противоопухолевым действием.

Глава 6 «Изучение некоторых патогенетических механизмов противоопухолевого и антиметастатического действия лидерных гибридных оловоорганических соединений» содержит результаты определений основных маркеров окислительного повреждения клетки, активности антиоксидантной системы и митохондриального метаболизма на интактных животных (крысы-самки линии Wistar и мыши-самки линии C57Bl/6) и животных-носителях меланомы B16 и эпидермоидной карциномы Lewis в различные сроки развития опухолевого процесса.

Глава 7 «Обсуждение полученных результатов с перспективой дальнейшей разработки противоопухолевых препаратов на основе гибридных оловоорганических производных» построена по принципу обсуждения каждого положения, выносимого на защиту, что значительно облегчает восприятие текста.

Построение патогенетической схемы, которая отражает возможные механизмы действия гибридных оловоорганических соединений в максимально эффективной и токсической дозах обуславливает большой теоретический интерес для исследователей в области доклинических исследований соединений с предполагаемым противоопухолевым действием и про/антиоксидантной активностью.

Выводы в целом соответствуют задачам исследования. Диссертация хорошо оформлена, многочисленные результаты исследований расположены в логической последовательности.

Несмотря на общую положительную оценку диссертационного исследования Додоховой М.А., при знакомстве с текстом работы возникло несколько вопросов и замечаний.

Среди замечаний хотелось бы отметить следующее: некоторая перегруженность главы 6 «Изучение некоторых патогенетических механизмов противоопухолевого и антиметастатического действия лидерных гибридных оловоорганических соединений» большим количеством таблиц, которые можно было бы заменить описательной частью.

В качестве дискуссии хотелось бы услышать аргументированные ответы автора на следующие вопросы:

1. с чем связан выбор сроков наблюдения за животными (7 и 14 суток) при оценке общетоксического действия и специфической токсичности при введении соединений Me-3, Me-5 и АК-26 крысам линии Wistar?
2. Предположите механизмы развития резистентности к лечению злокачественных опухолей мышей при введении Me-3 и Me-5 в качестве химиотерапевтических агентов.

Замечания не носят принципиальный характер.

Рекомендации по использованию результатов диссертационного исследования

Материалы диссертационного исследования внедрены в учебный процесс кафедр патологической физиологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, общей и клинической биохимии №1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. Результаты проведенного исследования также будут использованы в учебной и научной деятельности кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза Химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова при разработке новых отечественных противоопухолевых и антиметастатических лекарственных средств на основе металлов при направленном органическом синтезе.

Полнота изложения результатов диссертационного исследования в научных докладах и публикациях

Материалы и основные положения диссертации представлены на Внеочередном XII Съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии имени Н.Н. Трапезникова (Москва, 2021); 57th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (Chicago, 2021); VII Петербургском международном онкологический форуме «Белые ночи 2021» (Санкт-Петербург, 2021); XVI международном научном конгрессе «Рациональная фармакотерапия» (Санкт-Петербург, 2021); VI Всероссийской Конференции по молекулярной онкологии с международным участием (Москва, 2021); 5-ой Российской конференции по медицинской химии с международным участием «МедХим – Россия 2021» (Волгоград, 2021); III Объединенном научном форуме, включающем VII Съезд биохимиков России, X Российский симпозиум «Белки и пептиды» и VII Съезд физиологов (Сочи, 2021); XXIX Российском Национальном Конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2022); XIII Съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (Казахстан, 2022); 58th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (Chicago, 2022); VIII Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи – 2022» (Санкт-Петербург, 2022); XVII Международном научном конгрессе «Рациональная фармакотерапия» (Санкт-Петербург, 2022); XXVI Российском онкологическом конгрессе – 2022 (Москва, 2022), VII Всероссийской Конференции по молекулярной онкологии с международным участием (Москва, 2022).

По теме диссертационной работы опубликовано 35 печатных работ, из них 20 в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, получено 2 патента на изобретение.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации составлен в соответствии с основными требованиями ВАК РФ и отражает основные результаты, полученные в диссертационном исследовании.

Заключение

Диссертация Додоховой Маргариты Авдеевны на тему: «Патогенетические механизмы влияния гибридных оловоорганических соединений на рост и развитие злокачественных новообразований», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки) и 1.5.4. Биохимия (медицинские науки) является научной квалификационной работой, в которой содержится решение научно-практической задачи - разработки инновационных агентов на основе олова - гибридных оловоорганических соединений в качестве перспективных кандидатов в противоопухолевые лекарственные средства с исследованием токсичности, противоопухолевой и антиметастатической активности, а также механизмов реализации их влияния на двух моделях перевиваемых опухолей мышей.

По своей актуальности, научной новизне, практическому значению, глубине и объему проведенных исследований, а также достоверности полученных результатов диссертационная работа Додоховой Маргариты Авдеевны «Патогенетические механизмы влияния гибридных оловоорганических соединений на рост и развитие злокачественных новообразований» представляет собой самостоятельное законченное научное исследование и полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. №335, от 20 марта 2021 г. №426, от 11

сентября 2021 г. №1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.3.3. - Патологическая физиология; 1.5.4. – Биохимия.

Отзыв обсужден и одобрен на совместном заседании кафедр общей патологии и биохимии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, протокол № 1 от 23 марта 2023 г.

Заведующий кафедрой общей патологии
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ
Минздрава России,
доктор медицинских наук,
профессор

Бойчук С.В.

Заведующий кафедрой биохимии и
клинической лабораторной диагностики
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ
Минздрава России,
доктор медицинских наук,
профессор

Мустафин И.Г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
420012, Приволжский федеральный округ, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49,
электронный адрес: rector@kazangmu.ru, тел. 8(843)236-06-52



Подпись И.Г. Мустафин
И.Г. Мустафин заверяю.
Учёный секретарь Учёного Совета ФГБОУ
ВО Казанский ГМУ Минздрава России,
д.м.н. И.Г. Мустафин
« 24 » марта 2023 г.