

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН

на диссертационную работу

Додоховой Маргариты Авдеевны

«Патогенетические механизмы влияния гибридных оловоорганических соединений на рост и развитие злокачественных новообразований»,
представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология и 1.5.4. Биохимия

Актуальность диссертационной работы

Лекарственная терапия остается одним из основных методов лечения злокачественных новообразований. Достигнутый прогресс в разработке противоопухолевых препаратов открывает новые горизонты по созданию препаратов с иными свойствами и механизмами действия по сравнению с существующими. Развитие побочных реакций и резистентности опухоли являются важными факторами, стимулирующими работы по созданию все новых и новых противоопухолевых препаратов. В настоящее время в качестве кандидатов в противоопухолевые лекарственные средства активно изучаются субстанции, в состав которых входит атом металла. Роль влияния антиоксидантов на рост и развитие опухолевого процесса остается предметом дискуссий. Степень повышения уровня активных форм кислорода в опухолевых клетках коррелирует с агрессивностью течения злокачественного процесса и негативным прогнозом. Предпринятая в работе Додоховой М.А. попытка изучения гибридных соединений, содержащих фрагмент 2,6-дитретбутилфенола и обладающих достаточной противоопухолевой эффективностью и, одновременно, пониженной токсичностью, делает исследование актуальным.

Научная новизна результатов исследования, выводов и рекомендаций

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

Показано значительное снижение токсичности оловоорганических соединений путем наращивания в молекуле протекторных антиоксидантных 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил групп.

На моделях перевиваемых опухолей мышей меланомы B16 и карциномы Lewis установлено наличие противоопухолевого и антиметастатического эффектов у соединений Me-3 и Me-5.

Для соединений Me3 и Me5 показан дозозависимый переход антиоксидантных эффектов соединений в прооксидантные, противоопухолевого и антиметастатического эффекта – в стимулирующие эти процессы. Описан механизм реализации антиметастатической активности при введении эффективной дозы гибридных оловоорганических соединений: снижение активности перекисного окисления и увеличение резистентности ткани печени к метастазированию. Введение токсичной дозы запускает активацию митохондриального звена апоптоза с изменением привычного «органотропизма».

Экспериментальные данные по изменению про-/антиоксидантного потенциала гибридных соединений в зависимости от введенной дозы являются основой для разработки новых лекарственных препаратов с мультифакторным механизмом действия.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Для реализации цели исследования автором сформулированы и успешно решены ряд научных задач. Работа проведена на достаточном объеме материала с использованием классических и современных патофизиологических, иммунологических, морфологических и

биохимических методов и аппаратуры. Результаты исследований тщательно статистически обработаны с использованием пакета прикладных программ. Научные положения и выводы определены результатами исследования, соответствуют содержанию работы, поставленной цели и задачам. Внедрение результатов в практику показывает перспективность дальнейших исследований.

Все сказанное убеждает в обоснованности научных положений и выводов, представленных в данной работе.

Структура диссертации и ее содержание

Диссертационная 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 выводами и практическими рекомендациями. Представлены список сокращений, список литературы, приложения. Диссертация проиллюстрирована 61 таблицей и 77 рисунками. Библиография представлена ссылками на 355 литературных источников (133 отечественных и 222 зарубежных).

Введение изложено в традиционном стиле. Автор освещает актуальность темы, формулирует цель и задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту, представляет научную новизну, теоретическую и практическую значимость, степень достоверности, апробации результатов исследования, а также личный вклад автора в выполнении работы, внедрение, публикации, объем и структуру диссертации. Цель исследования сформулирована корректно, соответствует теме диссертационной работы и в полном объеме раскрыта в поставленных задачах. Научные положения, выносимые на защиту, аргументированы и подтверждаются результатами проведенного исследования.

Глава «Обзор литературы» посвящена рассмотрению современного состояния разработки органических и комплексных соединений олова в качестве противоопухолевых и антиметастатических агентов, а также влиянию антиоксидантов различной химической структуры на рост и

развитие опухолевого процесса в экспериментальной и клинической онкологии.

В главе «Материалы и методы исследования» подробно описаны тестируемые гибридные субстанции, относящиеся к классу оловоорганических соединений (Me-3, Me-4, Me-5 и АК-26), алгоритмы работы с экспериментальными животными (крысы линии Wistar и мыши линии C57Bl/6), а также используемые в исследовании методы экспериментальной фармакологии и химиотерапии, биохимические и морфологические.

Результаты собственных исследований изложены в четырех главах.

Третья глава отражает результаты исследований по выбору оптимального носителя для тестируемых соединений, определения класса токсичности исследуемых соединений по протоколу OECD 420 и токсикометрических характеристик соединений Me-5 и АК-26 при однократном внутрижелудочном введении по протоколу OECD 425, оценки общетоксического действия, а также гепато-, кардио- и нефротоксичности в динамике развития интоксикации.

В результате проведенной работы показано, что токсичность оловоорганических соединений (ООС) определяется природой как заместителей R, так и лиганда L, связанного с атомом олова. Метильные производные более токсичны, чем их фенильные аналоги, увеличение числа метильных групп с 2 до 3 существенно усиливает токсичность. Напротив, введение антиоксидантного 2,6-ди-трет-бутилфенольного фрагмента, в разы снижает токсичность исходных оловоорганических соединений.

Биохимические и морфологические изменения в органах являются однонаправленными для всех тестируемых соединений. По совокупности наблюдательных токсикологических оценок, биохимических и морфологических исследований паренхиматозных органов после воздействия соединений Me-3, Me-4, Me-5 и АК-26 для дальнейших исследований были отобраны соединения Me-3, Me-5 и АК-26 (в качестве условно допущенного).

Четвертая глава посвящена изучению противоопухолевого и антиметастатического действия гибридных оловоорганических соединений в

монорежиме введения и в комбинированном режиме с цисплатином. Именно здесь представлены результаты дозовой зависимости эффекта исследуемых соединений (подобной U-образной) на массу опухоли и количество метастазов перевитых меланомы В16 и карциномы Льюиса, данные морфологических исследований и иммунохимической оценки экспрессии TGF-beta. Полученные разными методическими подходами результаты показывают различия изменений, наблюдаемых на левом и правом плече кривой дозовой зависимости эффекта. То есть, в интервале доз разные механизмы могут обуславливать эффекты воздействия.

Додоховой М.А. изучено действие новых соединений в комбинации с терапевтически используемым препаратом – цисплатином. Показано, что исследуемые вещества имеют более выраженный противоопухолевый и антиметастатический эффект даже в 10 раз меньших дозах, чем при введении в монорежиме. Это указывает на синергический эффект новых ООС и цисплатина при их совместном применении, возможность уменьшить системную токсичность и увеличить эффективность химиотерапии.

В пятой главе подробно описана авторская упрощенная методика исследования фармакологической активности оловоорганических соединений с предполагаемым противоопухолевым действием, которая, на мой взгляд, заслуживает внимания регуляторных инстанций, особенно, если в других исследовательских группах и с другими субстанциями будет подтверждена её адекватность.

Результаты Додоховой М.А. показывают, что проведение оценки безопасности применения как по классическому, так и по упрощенному варианту методики привело к исключению из дальнейшего исследования соединения Me-4. Также, идентичные данные были получены в ходе скринингового мониторинга фармакологической активности оловоорганических соединений в классическом и упрощенном варианте. Возможность использования описанной упрощенной методики, по-видимому, заслуживает внимания и нуждается в воспроизведении в других лабораториях и с другими субстанциями.

Шестая глава содержит сведения о патогенетических механизмах реализации противоопухолевого и антиметастатического действия лидерных гибридных оловоорганических соединений в различные сроки развития опухолевого процесса на двух моделях экспериментальных неоплазий.

В данной главе Додохова М.А. экспериментально проверила гипотезу о том, что соотношение количества про- и антиоксидантных фрагментов в тестируемых соединениях Me-3 и Me-5 может изменять привычный органотропизм и быть причиной противоопухолевого и антиметастатического действия с «U-подобной» дозовой зависимостью. Для оценки окислительных повреждений автор определяет комплекс маркеров. Преамбула к этой главе включает отдельный анализ литературы последних лет, посвященной роли окислительного метаболизма, митохондриальной дисфункции в метастазировании. Оценки этого комплекса маркеров при введении Me-3 и Me-5 контрольным животным показали, что Me-3 проявляет себя как более выраженный антиоксидант, чем Me-5. У животных с перевитыми опухолями В-16 и карциномой Льюиса показано, что терапевтически эффективные дозы Me-3 снижают показатели окислительного стресса, а дозы, при которых отмечены увеличение роста и метастазирования опухолей – увеличивают их.

В седьмой главе – Обсуждении результатов исследования – приведены аргументированные рассуждения о результатах проведенного экспериментального исследования и обоснованы положения, выносимые на защиту.

Автор приводит данные литературы о повышении противоопухолевого эффекта цитостатических препаратов и снижении токсичности соединений олова при их комбинации с антиоксидантами, рассматривает синтез гибридных соединений, сочетающих антиоксидантную активность со способностью взаимодействовать с мишенью, в качестве перспективного направления медицинской химии. В контексте этого обсуждения Додохова М.А. указывает на то, что полученные результаты свидетельствуют о снижении токсичности новых оригинальных ООС с увеличением количества фрагментов 2,6-дитретбутилфенола. Инверсия противоопухолевого и

антиметастатического эффекта (мною используется «U-подобная дозовая зависимость эффекта) и изменение привычного органотропизма может быть следствием модифицирующего влияния ГООС, которое зависит как от соотношения оловосодержащих и протекторных фрагментов, так и от вводимой дозы. При введении в терапевтических дозах, Me-3 и Me-5, имея в своем составе антиоксидантный фрагмент, снижают уровень АФК и продуктов повреждения молекул в результате окислительного стресса. При введении токсических доз гибридных ООС, избыточное образование АФК способствует клеточной пролиферации, последующей опухолевой инвазии и метастазированию. Автор обоснованно приходит к выводу, что реализация патогенетических механизмов противоопухолевой и антиметастатической эффективности гибридных оловоорганических соединений зависит от соотношения оловосодержащих и антиоксидантных фрагментов в молекуле и введенной дозы.

В завершение рассмотрения собственных результатов в сопоставлении с данными литературы, автор формулирует выводы.

Выводы вытекают из сущности исследования, отражают основные результаты, объективны и соответствуют цели и задачам работы.

Список литературы составлен в соответствии с требованиями ГОСТ.

Автореферат и опубликованные статьи отображают основное содержание диссертации.

В целом работа Додоховой М.А. написана хорошим языком, отражает современное состояние проблемы, передает личное мнение автора и заслуживает положительной оценки. В качестве замечания могу отметить лишь неудачную, на мой взгляд, формулировку пункта 3.4.1 Оценка клинической картины проявлений интоксикации в период *разгара заболевания*.

Основная концепция работы, положения, выносимые на защиту, а также полученные фактические данные не вызывают принципиальных возражений.

При этом в порядке дискуссии хотелось бы уточнить некоторые вопросы:

1. Возможны ли, по мнению автора, плейотропные (не антиоксидантные) эффекты фрагментов 2,6-дитретбутилфенола в качестве молекулярной основы наблюдаемой противоопухолевой активности изучаемых ГООС?
2. Каковы дальнейшие перспективы химической модификации лидерных оловоорганических соединений для увеличения селективности их воздействия на опухолевую клетку?

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 и 1.5.4. Биохимия является научной квалификационной работой, в которой содержится решение научно-практической задачи – получение принципиально новых фундаментальных знаний в области патологической физиологии и биохимии о влиянии изменения про/антиоксидантного статуса атипичных и условно здоровых клеток на активность роста и развития опухолевой прогрессии.

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.




Официальный оппонент:

директор Научно-исследовательского института молекулярной биологии и биофизики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор

 Вавилин Валентин Андреевич

« 17 » мая 2023 г.



Личную подпись 
Заверяю
Начальник отдела кадров 
« 17 » мая 2023 г. 

Вавилин Валентин Андреевич, доктор медицинских наук (03.00.04 – биохимия), профессор, член-корреспондент РАН, директор Научно-исследовательского института молекулярной биологии и биофизики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

630117, Россия, г. Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2/12

E-mail: valentin.vavilin@frcftm.ru, телефон 89132006270.