

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

научного сотрудника Центра лазерной и фотодинамической диагностики и терапии опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, кандидата медицинских наук Урловой А.Н. на диссертационную работу Киселевой М.П. «**Новые N-гликозиды индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазолов: противоопухолевые свойства и механизм действия**», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.12 – онкология

Диссертационная работа М.П. Киселевой посвящена исследованию противоопухолевых свойств и механизма действия новых препаратов из класса биологически активных производных N-гликозид индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазолов.

Актуальность темы исследования

Актуальность диссертации М.П. Киселевой обусловлена созданием нового оригинального отечественного противоопухолевого препарата из ряда N-гликозид замещенных индолокарбазолов.

К настоящему времени накоплена обширная база данных об антипролиферативной активности индолокарбазолов различной химической структуры, позволяющая считать соединения этого класса перспективными для дальнейшего изучения. Известно, что производные индолокарбазолов обладают сильным ингибирующим действием в отношении джлинзависимых киназ, протеинкиназы C и тирозинкиназы, а также способны эффективно подавлять топоизомеразы, контролирующие процессы транскрипции, репликации и репарации ДНК. Открытие ряда биологических активностей у индолокарбазолов определило поиск и создание их синтетических аналогов и низкомолекулярных производных, представляющих терапевтически важный класс противоопухолевых средств с меньшими токсическими свойствами. В этом направлении автором впервые

проведен скрининг 10 новых производных N-гликозидов индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазолов, полученных в лаборатории химического синтеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, отобрано лидирующее соединение ЛХС-1208, установлена цитотоксическая активность препарата *in vitro*, проведено его углубленное доклиническое изучение на широкой панели перевиваемых опухолей животных и на ксенографтах опухоли человека *in vivo*. В ходе исследования разработана оптимальная лекарственная форма индолокарбазола ЛХС-1208. Определены мишени и молекулярные механизмы действия ЛХС-1208, от которых зависит противоопухолевая эффективность препарата.

**Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций,
сформулированных в диссертации**

В диссертации М.П. Киселевой наряду с актуальностью избранной темы исследования отмечается разносторонний подход к решению поставленных задач, высокий теоретический и экспериментальный уровень работы, несомненная новизна и научно-практическая значимость полученных автором результатов.

Диссертационная работа М.П. Киселевой изложена на 174 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, пяти глав с описанием результатов собственных исследований, главы с обсуждением результатов, выводов и списка литературы, включающего 31 отечественных и 169 зарубежных источников. Текст диссертации проиллюстрирован 48 таблицами и 40 рисунками. Основные положения диссертации сформулированы в виде 8 выводов. Выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, вытекают из результатов работы, соответствуют цели и задачам исследования, являются научно-обоснованными и практически значимыми. Личный вклад автора в рамках представленной диссертационной работы заключается в анализе, обобщении и изложении полученных результатов.

Представленные в диссертации исследования выполнены лично диссертантом или при непосредственном участии автора.

Глубоко информативный обзорный материал диссертации представляет самостоятельный научный интерес. В литературном обзоре автором проанализирован и обобщён обширный материал по теме исследования, включающий описание строения и физико-химические свойства индолокарбазолов, характеристику природных источников их получения и биологические свойства индолокарбазолов. В обзоре приведены результаты экспериментальных и клинических исследований антипролиферативной активности производных индолокарбазолов, рассмотрены возможные механизмы противоопухолевого действия и рациональные подходы к созданию новых лекарственных препаратов на основе производных индолокарбазолов.

Содержательный анализ имеющихся литературных данных по теме исследования позволил М.П. Киселевой сформулировать задачи собственных исследований и привлечь современные методы для их осуществления, что является несомненным достоинством диссертации. Так, в работе применены методы оценки цитотоксического эффекта препаратов *in vitro*, изучены молекулярные механизмы действия препаратов, связанных с антипролиферативным эффектом и индукцией апоптоза, использованы приемы химиотерапевтических и фармакотерапевтических исследований на животных *in vivo*, а также биотехнологии, применяемые при разработке лекарственных форм препаратов.

Результатом проведенных диссертантом исследований явилось установление новых научных фактов, определяющих действие производных N-гликозид замещенных индолокарбазолов и обладающих свойствами потенциальных противоопухолевых агентов.

Сравнительное исследование новых 10 N-гликозид замещенных индолокарбазолов на моделях перевиваемых опухолей мышей - лимфолейкозе P388, карциноме легкого Льюис (LLC) и меланоме B16,

позволило автору обнаружить противоопухолевую активность некоторых соединений, провести оценку зависимости эффекта от дозы и выбрать для дальнейшего изучения *in vivo* наиболее эффективное соединение ЛХС-1208.

Несомненную значимость диссертационной работы представляет исследование молекулярных механизмов противоопухолевого действия субстанции ЛХС-1208. Определены мишени действия препарата. Показано полное ингибирование под влиянием ЛХС-1208 активности топоизомеразы I и интеркаляция препарата в двухцепочечную ДНК, при этом установлено, что одна молекула ЛХС-1208 занимает участок в дуплексе ДНК, соответствующий 4-5 нуклеотидным остаткам.

Углубленное исследование ЛХС-1208 позволило установить высокую цитотоксическую активность соединения на клеточных линиях рака толстой кишки человека НСТ-116 и LS174Т, выявить высокую чувствительность к ЛХС-1208 аденокарциномы толстой кишки (АКАТОЛ) мышей, показать эффективность препарата на подкожных ксенографтах рака ободочной кишки человека SW620 на мышах Balb/c/nude.

Одним из важных результатов диссертации М.П. Киселевой является разработка состава и технологии получения лекарственной формы ЛХС-1208 в виде лиофилизата для внутривенного применения: «ЛХС-1208, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 9 мг». Данная часть диссертационной работы представляет самостоятельный интерес с точки зрения перспектив клинического изучения препарата и его фармацевтического производства.

Очевидным преимуществом работы является проведенное автором изучение оптимальной схемы применения разработанной инъекционной лекарственной формы ЛХС-1208.

Представлены убедительные экспериментальные доказательства высокой противоопухолевой активности предложенной лекарственной формы ЛХС-1208 на моделях гемобластозов (лейкозы P388, L-1210 и лимфоденоз L5178Y) и солидных опухолей мышей (карцинома легкого LLC,

меланома В16, рак шейки матки PШМ5). Кроме того, на модели ксенографтов опухоли человека SW620 показано, что препарат ЛХС-1208 превосходит по уровню и длительности эффекта клинический прототип, препарат сравнения - иринотекан, обладающий способностью подавлять топоизомеразу I.

Достоверность и новизна результатов исследования

Диссертационная работа М.П. Киселевой включает большой объем экспериментального материала, выполнена на современном методическом уровне с глубоким анализом имеющихся в литературе и полученных автором данных. Результаты исследования не вызывают сомнений, обладают очевидной достоверностью и новизной.

Таким образом, диссертация М.П. Киселевой представляет собой самостоятельное научное исследование, обладающее несомненной актуальностью, неоспоримой научной и практической ценностью и заслуживает достойной оценки.

Заключение

Диссертационная работа Киселевой Марины Петровны «Новые N-гликозиды индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазолов: противоопухолевые свойства и механизм действия», выполненная под руководством доктора медицинских наук Покровского В.С., является завершенной научно-квалификационной работой, направленной на решение актуальной задачи в области онкологии - создание нового оригинального отечественного противоопухолевого препарата.


По материалам диссертации опубликовано 17 научных работ, в том числе 7 научных статей в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, получено 2 патента на изобретения РФ.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

По новизне, научной и практической значимости полученных результатов диссертация соответствует всем требованиям «Положения о

присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, М.П. Киселева, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

Научный сотрудник
Центра лазерной и фотодинамической диагностики
и терапии опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена –
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России
Кандидат медицинских наук

 А.Н. Урлова
23.04.2019

Подпись научного сотрудника
кандидата медицинских наук А.Н. Урловой
заверяю
Ученый секретарь
МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России





Е.П. Жарова

Москва, 125284, 2-й Боткинский проезд, дом 3
Телефон: 8-495-945-80-20
E-mail: mnioi@mail.ru