

ПРОТОКОЛ № 25

Заседания Диссертационного совета Д001.017.01 по защите диссертаций на соискание степени кандидата наук, доктора наук на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России от 12 сентября 2019 года.

ПРИСУТСТВОВАЛИ:

1. Заридзе Д.Г., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки» — председатель
2. Кадагидзе З. Г., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки» — ученый секретарь
3. Богуш Т. А., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
4. Бохян В.Ю., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
5. Вашакмадзе Л.А., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
6. Воротников И.К., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
7. Глушанкова Н.А., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
8. Гурцевич В.Э., д.м.н., 14.01.12 «биологические науки»
9. Жордания К.И., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
10. Заботина Т.Н., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
11. Карпухин А.В., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
12. Котельников А.Г., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
13. Лактионов К.К., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
14. Лихтенштейн А.В., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
15. Любченко Л.Н., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
16. Малихова О.А., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
17. Мудунов А.М., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
18. Петерсон С.Б., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
19. Поддубный Б.К., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
20. Поляков В.Г., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»

ПОВЕСТКА ДНЯ:

1. Защита диссертации Киселевой Марины Петровны на тему «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;

2. Обсуждение вопроса о принятии диссертации к предварительному рассмотрению и созданию экспертной комиссии по диссертации Аллахвердиевой Гончи Фарид кызы на тему «Стратегия ультразвуковой диагностики при плоскоклеточном раке орофарингеальной области и гортани», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология и 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия;

3. Обсуждение вопроса о принятии диссертации к предварительному рассмотрению и созданию экспертной комиссии по диссертации Субботиной Натальи Николаевны на тему «Роль высокодозной химиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови в преодолении терапевтической резистентности при злокачественных опухолях крайне неблагоприятного прогноза у детей», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология;

4. Обсуждение вопроса о принятии диссертации к предварительному рассмотрению и создании экспертной комиссии по диссертации Румянцева Алексея Александровича на тему «Оланзапин в профилактике и лечении тошноты и рвоты у пациентов, получающих высокоэметогенную терапию», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

I. СЛУШАЛИ:

Защиту диссертации Киселевой Марины Петровны на тему «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

Научные руководители:

Покровский Вадим Сергеевич, доктор медицинских наук, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, НИИ экспериментальной

диагностики и терапии опухолей, лаборатория комбинированной терапии опухолей, заведующий;

Смирнова Зоя Сергеевна доктор медицинских наук, профессор .

Официальные оппоненты:

Островская Лариса Анатольевна, доктор биологических наук, федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля» Российской академии наук, лаборатории количественной онкологии, главный научный сотрудник;

Урлова Антонина Николаевна, кандидат медицинских наук, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, центр лазерной и фотодинамической диагностики и терапии опухолей, научный сотрудник;

дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», г. Москва, в своем положительном заключении, составленном Щекотихиным Андреем Егоровичем, доктором химических наук, профессором РАН, заведующим кафедрой органической химии ФГБОУ ВО РХТУ им. Д.И. Менделеева и утвержденном Щербиной Анной Анатольевной, доктором химических наук, проректором по науке ФГБОУ ВО РХТУ им. Д.И. Менделеева, указала, что диссертация представляет собой законченную самостоятельную научно-квалификационную работу, которая соответствует «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, и ее

автор заслуживает искомой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.12 – онкология.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы из:

федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе» Российской академии наук. Отзыв подписан старшим научным сотрудником лаборатории химической трансформации антибиотиков, кандидатом химических наук Быковым Евгением Евгеньевичем. В отзыве указано, что диссертация Киселевой М.П. посвящена актуальной теме современной онкологии, выполнена на репрезентативном материале и является законченной, научно-квалификационной работой, соответствующей 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 заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.12 – онкология.

федерального государственного бюджетного учреждения «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв подписан заместителем генерального директора по перспективным научным разработкам, доктором медицинских наук, профессором Максимовым Алексеем Юрьевичем. В отзыве указано, что диссертация Киселевой М.П. посвящена актуальной теме современной онкологии, выполнена на репрезентативном материале, на высоком научно-методическом уровне, является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, соответствующей требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 (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 заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Отзывы положительные, принципиальных замечаний нет.

ПОСТАНОВИЛИ:

1. На основании результатов тайного голосования (из утвержденного состава диссертационного совета 30 человек присутствовало 20 человек, роздано 20 бюллетеней, осталось неиспользованных бюллетеней — 10, оказалось в урне — 20. При вскрытии урны «за» проголосовало 16, «против» - 4, недействительных нет) считать, что диссертация соответствует требованиям ВАК при Минобрнауки России, предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата наук и присудить Киселевой Марине Петровне ученую степень кандидата биологических наук по специальности 14.01.12 – онкология.

2. Принять заключение Диссертационного совета Д001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в соответствии с Положением ВАК при Минобрнауки России (текст заключения Диссертационного совета о научно-практической значимости диссертации Киселевой М.П. прилагается).

II. СЛУШАЛИ:

Обсуждение вопроса о принятии диссертации к предварительному рассмотрению и созданию экспертной комиссии по диссертации Аллахвердиевой Гончи Фарид кызы на тему «Стратегия ультразвуковой диагностики при плоскоклеточном раке орофарингеальной области и гортани», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология и 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

ПОСТАНОВИЛИ:

(голосование-единогласно)

1. Принять к предварительному рассмотрению диссертацию Аллахвердиевой Г.Ф.к. на тему «Стратегия ультразвуковой диагностики при плоскоклеточном раке

орофарингеальной области и гортани».

2. Создать экспертную комиссию в составе:

— д.м.н., профессор РАН Мудунова А.М.

— д.м.н. Малиховой О.А.

— д.м.н. Бохяна В.Ю.

— д.м.н. Данзановой Т.Ю.

III. СЛУШАЛИ:

Обсуждение вопроса о принятии диссертации к предварительному рассмотрению и созданию экспертной комиссии по диссертации Субботиной Натальи Николаевны на тему «Роль высокодозной химиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови в преодолении терапевтической резистентности при злокачественных опухолях крайне неблагоприятного прогноза у детей», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

ПОСТАНОВИЛИ:

(голосование-единогласно)

1. Принять к предварительному рассмотрению диссертацию Субботиной Н.Н. на тему «Роль высокодозной химиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови в преодолении терапевтической резистентности при злокачественных опухолях крайне неблагоприятного прогноза у детей».

2. Создать экспертную комиссию в составе:

— д.м.н., профессора, академика РАН Полякова В.Г.

— д.м.н., профессора Гарина А.М.

— д.б.н. Заботиной Т.Н.

IV. СЛУШАЛИ:

Обсуждение вопроса о принятии диссертации к предварительному рассмотрению и созданию экспертной комиссии по диссертации Румянцева Алексея Александровича на тему «Оланзапин в профилактике и лечении тошноты и рвоты у пациентов, получающих высокоэметогенную терапию», представленной

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

ПОСТАНОВИЛИ:

(голосование-единогласно)

1. Принять к предварительному рассмотрению диссертацию Румянцева А.А. на тему «Оланзапин в профилактике и лечении тошноты и рвоты у пациентов, получающих высокоэметогенную терапию».

2. Создать экспертную комиссию в составе:

— д.м.н., профессора Лактионова К.К.

— д.м.н., профессора Жордания К.И.,

— д.м.н., профессора Гарина А.М.

Заместитель председателя
диссертационного совета,
д.м.н., профессор, чл-корр РАН

Д.Г. Заридзе

Ученый секретарь
диссертационного совета,
д.м.н., профессор

З.Г. Кадагидзе

12 сентября 2019 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д001.017.01 НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. БЛОХИНА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

дата защиты 12 сентября 2019 г., протокол № 25

О присуждении Киселевой Марине Петровне, гражданину Российской Федерации, степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Новые N-гликозиды индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с] карбазолов: противоопухолевые свойства и механизм действия» в виде рукописи по специальности 14.01.12 – онкология принята к защите 21 марта 2019 года, протокол №10, диссертационным советом Д001.017.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва, 115478, Каширское шоссе, д.24, Приказ о создании диссертационного совета №105/нк от 11.04.2012 г).

Соискатель Киселева Марина Петровна, 1963 года рождения, в 1985 году окончила Ташкентский государственный университет по специальности «биология».

В настоящее время работает в должности научного сотрудника лаборатории экспериментальной химиотерапии научно-исследовательского института (НИИ) экспериментальной диагностики и терапии опухолей федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России).

Диссертация выполнена в лаборатории экспериментальной химиотерапии НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Научные руководители:

Покровский Вадим Сергеевич, доктор медицинских наук, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей, лаборатория комбинированной терапии опухолей, заведующий;

Смирнова Зоя Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор .

Официальные оппоненты:

Островская Лариса Анатольевна, доктор биологических наук, федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля» Российской академии наук, лаборатории количественной онкологии, главный научный сотрудник;

Урлова Антонина Николаевна, кандидат медицинских наук, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, центр лазерной и фотодинамической диагностики и терапии опухолей, научный сотрудник;

дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», г. Москва, в своем положительном заключении, составленном Щекотихиным Андреем Егоровичем, доктором химических наук, профессором РАН, заведующим кафедрой органической химии ФГБОУ ВО РХТУ им. Д.И. Менделеева и утвержденном Щербиной Анной Анатольевной, доктором химических наук, проректором по науке ФГБОУ ВО РХТУ им. Д.И. Менделеева, указала, что диссертация представляет собой законченную самостоятельную научно-квалификационную

работу, которая соответствует «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, и ее автор заслуживает искомой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Соискатель имеет 40 научных публикаций, из них по теме диссертации — 15, из них 6 статей опубликовано в журналах, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Киселева, М.П. Поиск новых противоопухолевых соединений среди производных N-гликозидов индоло[2,3-а]карбазолов / М.П. Киселева, З.С. Смирнова, Л.М. Борисова, И.Ю. Кубасова, Л.В. Эктова, Т.Д. Миникер, И.Л. Плихтяк, Л.А. Медведева, В.А. Еремина, Н.И. Тихонова // Российский онкологический журнал. — 2015.— №1 (20). — С. 33-37.

2. Киселева, М.П. Доклиническое изучение противоопухолевой активности производного N-гликозида индолокарбазола ЛХС-1208. Сообщение I / М.П. Киселева, З.С. Шпрах, Л.М. Борисова, И.Ю. Кубасова, А.В. Ланцова, Е.В. Санарова, Н.А. Оборотова, З.С. Смирнова, А.Ю. Барышников // Российский биотерапевтический журнал. — 2015. — № 2 (14). — С. 71-77.

3. Киселева, М.П. Доклиническое изучение противоопухолевой активности производного N-гликозида индолокарбазола ЛХС-1208. Сообщение II / М.П. Киселева, З.С. Шпрах, Л.М. Борисова, И.Ю. Кубасова, Л.Г. Деженкова, Д.Н. Калюжный, А.В. Ланцова, Е.В. Санарова, А.А. Штиль, Н.А. Оборотова, З.С. Смирнова, А.Ю. Барышников // Российский биотерапевтический журнал. — 2015. — № 3 (14). — С. 41-48.

4. Киселева, М.П. Производные индолокарбазолов — перспективный класс противоопухолевых препаратов / М.П. Киселева, В.С. Покровский, В.В.

Татарский, Л.М. Борисова, И.С. Голубева, Л.В. Эктова // Российский биотерапевтический журнал. — 2018. — № 4 (17). — С. 20-26.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы из:

федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе» Российской академии наук. Отзыв подписан старшим научным сотрудником лаборатории химической трансформации антибиотиков, кандидатом химических наук Быковым Евгением Евгеньевичем. В отзыве указано, что диссертация Киселевой М.П. посвящена актуальной теме современной онкологии, выполнена на репрезентативном материале и является законченной, научно-квалификационной работой, соответствующей 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 заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.12 – онкология.

федерального государственного бюджетного учреждения «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв подписан заместителем генерального директора по перспективным научным разработкам, доктором медицинских наук, профессором Максимовым Алексеем Юрьевичем. В отзыве указано, что диссертация Киселевой М.П. посвящена актуальной теме современной онкологии, выполнена на репрезентативном материале, на высоком научно-методическом уровне, является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, соответствующей требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 (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 заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Отзывы положительные, принципиальных замечаний нет.

Обоснование выбора оппонентов и ведущей организации. Оппоненты выбраны из числа компетентных в соответствующей отрасли науки ученых, имеющих публикации в соответствующей сфере исследования и давших на это свое согласие. Ведущая организация выбрана как центр, широко известный своими достижениями в области клинической онкологии, способный определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании проведенного соискателем экспериментального исследования противоопухолевых свойств 10 новых соединений из класса биологически активных производных N-гликозид замещенных индолокарбазолов (ЛХС), полученных в лаборатории химического синтеза НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России:

Отобрано наиболее эффективное соединение ЛХС-1208, показавшее цитотоксическую активность на клеточных линиях рака толстой кишки человека HCT-116 и LS174T и высокую противоопухолевую активность на опухолевых моделях мышей: лимфолейкозе P388, эпидермоидной карциноме легкого Lewis (LLC) и меланоме B16.

Определены мишени и молекулярные механизмы действия ЛХС-1208 — ингибирование активности топоизомеразы I и интеркаляция в двухцепочечную ДНК.

Проведена оценка чувствительности к ЛХС-1208 перевиваемых опухолей мышей: лимфолейкоза L1210, аденокарциномы толстой кишки АКАТОЛ и рака шейки матки РШМ5.

Предложен оптимальный состав инъекционной лекарственной формы ЛХС-1208 и **представлена** схема применения препарата на моделях опухолей

разного гистогенеза: гемобластозах P388, L1210, лимфаденозе Фишера L5178Y и солидных опухолях LLC, РШМ5, В16 мышей.

Установлена эффективность препарата ЛХС-1208 на подкожных ксенографтах рака ободочной кишки человека SW620 *in vivo*.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что на основании обзорного материала **обобщены** и **проанализированы** данные антипролиферативной активности известных за рубежом и применяемых в онкологической практике лекарственных средств на основе производных индолокарбазолов, а также их аналогов — возможных кандидатов для создания новых лекарственных препаратов. Способность индолокарбазолов к взаимодействию с несколькими внутриклеточными мишенями индуцирует различные пути гибели опухолевых клеток и приводит к повышению избирательности действия лекарственных препаратов, что исключает или отдаляет возникновение устойчивости опухоли к проводимому лечению. Результаты клинических исследований различных производных индолокарбазолов продемонстрировали широкий спектр потенциальных показаний к применению, а также хорошую сочетаемость с известными препаратами. В то же время эффективность производных индолокарбазолов была сопоставимой с другими изучаемыми препаратами, при наличии существенной токсичности, прежде всего, гематологической.

Основательный анализ широкой базы данных обзорного материала позволил провести соискателю экспериментальное исследование по разработке нового препарата из класса биологически активных производных N-гликозид замещенных индолокарбазолов для терапии злокачественных новообразований.

В развитие данного направления исследований **проведен** скрининг 10 отечественных производных N-гликозидов индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазолов, **отобрано** лидирующее соединение ЛХС-1208, **определена** его цитотоксическая активность *in vitro*, **проведено** углубленное доклиническое изучение на широкой панели перевиваемых опухолей животных и на ксенографтах опухоли человека *in vivo*. По результатам исследований из 9-ти

прототипов для перорального и парентерального применения **разработана** оптимальная лекарственная форма препарата «ЛХС-1208, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 9 мг». **Изучены** важные аспекты механизма действия.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что при изучении зависимости антипролиферативной активности производных индолокарбазолов от их структурных особенностей и молекулярного механизма действия **внесены предложения** рационального подхода к разработке новых аналогов этого ряда соединений как потенциальных противоопухолевых агентов. Внедрение новых потенциальных противоопухолевых препаратов из класса N-гликозидов индолокарбазолов в клиническую практику позволит расширить возможности химиотерапевтического лечения злокачественных новообразований и предотвратить развитие лекарственной устойчивости опухолевых клеток за счет индукторов, связанных с механизмом их действия.

В диссертационной работе **сформулированы** положения о модификационных особенностях в структуре производных индолокарбазолов, которые могут использоваться для создания более активных соединений с большей избирательностью действия и меньшей токсичностью.

В ходе исследования прототипов лекарственной формы индолокарбазола ЛХС-1208 **изложены** рекомендации по разработке новых биологически активных аналогов или препаратов с улучшенными по сравнению с исходными прототипами свойствами.

При проведении скрининга в ряду отечественных производных N-гликозид замещенных индолокарбазолов **отобрано** высокоэффективное соединение ЛХС-1208 и **исследована** его лекарственная форма с целью возможного практического применения предлагаемого препарата в клинике для лечения пациентов с онкологическими заболеваниями.

О практической значимости результатов исследования свидетельствует наличие 2 патентов РФ на изобретение «N-гликозиды индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]

карбазолов, обладающие противоопухолевой активностью» № RU 2548045 и «Противоопухолевое средство» № RU 2572691 С1.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Работа выполнена в соответствии с методическими рекомендациями по доклиническому изучению противоопухолевой активности лекарственных средств. Для оценки противоопухолевой активности производных индолокарбазолов и механизма действия использованы методы экспериментальной химиотерапии и биохимические методы соответственно. Примененные методики соответствовали цели и задачам исследования.

Разработка теории и построение идеи настоящего исследования основывалось на поиске и доклиническом изучении противоопухолевой активности новых соединений в ряду производных N-гликозидов индолокарбазолов, которые рассматриваются как потенциальные агенты для создания лекарственных препаратов. Высокоактивные синтезированные соединения отбирались методом скрининга в экспериментах на культивируемых клетках *in vitro* и на моделях перевиваемых опухолей мышей *in vivo*.

В ходе скрининга из 10 производных N-гликозидов индоло[2,3-а]карбазолов отобрано соединение ЛХС-1208, показавшее высокую эффективность на перевиваемых опухолях мышей: P388 (УПЖ=75-119%, $p < 0,0001$), LLC (ТРО=91%, $p = 0,012$) и В16 (ТРО=91%, $p = 0,001$). **Определена** высокая цитотоксическая активность ЛХС-1208 на клеточных линиях рака толстой кишки человека НСТ-116 и LS174Т со значениями IC_{50} 5 и 8 мкМ.

Выявлена эффективность ЛХС-1208 на расширенной панели перевиваемых опухолей мышей. Противоопухолевая активность ЛХС-1208 **обнаружена** на лимфолейкозе L1210 (УПЖ=47%, $p < 0,001$) при 5-кратном внутрибрюшинном введении в разовой дозе 75 мг/кг (суммарная доза 375 мг/кг). При исследовании на опухолях солидного роста наиболее чувствительной к ЛХС-1208 оказалась АКАТОЛ с ТРО=97-62% ($p \leq 0,001$) в течение 16 дней после окончания лечения в суммарной дозе 375 мг/кг и УПЖ=36%. На РШМ5 эффективность ЛХС-1208 отмечена только на 7-е сутки после окончания лечения (ТРО=52%, $p = 0,011$).

Определены мишени и молекулярные механизмы противоопухолевого действия ЛХС-1208 — полное ингибирование активности топоизомеразы I в концентрации ≥ 5 мкМ и интеркаляция в двухцепочечную ДНК (одна молекула ЛХС-1208 занимает участок в двойной цепи ДНК, соответствующий 4–5 нуклеотидным остаткам).

При выборе оптимального пути введения в организм мышей с перевитыми Р388 и LLC **выявлено**, что внутривенное применение ЛХС-1208 в виде лиофилизированной ЛФ оказалось эффективнее по сравнению с пероральным введением.

Представлена оптимальная схема применения разработанной инъекционной ЛФ производного индолокарбазола ЛХС-1208 на опухолевых моделях мышей: гемобластозах и опухолях солидного роста. Препарат ЛХС-1208 показал высокую эффективность на гемобластозах мышей Р388 и лимфаденозе Фишера L5178Y (УПЖ=76% и 83% соответственно) с излечением 33% животных с L5178Y. Препарат ЛХС-1208 проявил активность на солидных опухолевых моделях мышей: LLC (ТРО=95-49%, $p < 0,05$ до 17 дня после лечения), РШМ5 (ТРО=74-56%, $p < 0,05$ до 9 дня после лечения) и В16 (ТРО=59%, $p < 0,05$ до 4 дня после лечения).

На подкожно перевитых ксенографтах рака ободочной кишки человека SW620 **установлено**, что препарат ЛХС-1208 превосходит по уровню и длительности эффекта клинический прототип, ингибитор топоизомеразы I, иринотекан (Т/Сmin=2% против Т/Сmin=14%, $p < 0,05$ соответственно).

Достоверность результатов подтверждена использованием современных статистических методов. Для выполнения экспериментов составляли группы животных численностью, достаточной для проведения статистического анализа и расчета показателей достоверности.

Статистическую обработку информации проводили с помощью пакета IBM SPSS Statistics 21 (лицензия № 20130626-3). Для оценки статистической значимости различий групп применяли однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA) с последующим сравнением отдельных групп друг с другом по

критерию Тьюки. В качестве описательных статистик в работе приведено среднее арифметическое (M) и среднеквадратическое отклонение ($M \pm s$). Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Личный вклад соискателя состоит в планировании и выполнении экспериментальных исследований в рамках представленной темы, проведении анализа отечественной и зарубежной литературы, обобщении и изложении полученных результатов противоопухолевой активности производных индолокарбазолов и прототипов ЛФ ЛХС-1208, апробации, внедрении и публикации результатов исследования. В соавторстве проведено изучение механизма противоопухолевого действия ЛХС-1208.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, основной идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов. Сформулированные соискателем практические рекомендации по изучению противоопухолевых свойств и механизма действия новых препаратов из класса биологически активных производных N-гликозид индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазолов свидетельствуют о достижении основной цели проведенного исследования — создание нового оригинального отечественного противоопухолевого препарата.

Выводы диссертационного совета

Диссертационная работа Киселевой Марины Петровны «Новые N-гликозиды индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с] карбазолов: противоопухолевые свойства и механизм действия», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук, является самостоятельным и законченным научно-квалификационным исследованием. Методологический подход и объем проведенных исследований убедителен и достаточен. Научные работы, опубликованные по теме диссертации, и автореферат полностью отражают основные положения диссертационной работы.

Представленная работа Киселевой Марины Петровны соответствует 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 заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.12 – онкология.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 6 докторов наук по специальности 14.01.12 – онкология «биологические науки», из утвержденного состава диссертационного совета 30 человек, проголосовали за присуждение ученой степени – 16, против присуждения ученой степени 4, недействительных бюллетеней — нет.

Заместитель председателя
диссертационного совета,
д.м.н., профессор, чл-корр РАН

Д.Г. Заридзе

Ученый секретарь
диссертационного совета,
д.м.н., профессор
12 сентября 2019 г.

З.Г. Кадагидзе