

ОТЗЫВ

официального оппонента

д.б.н., гл.н.с. ИБХФ РАН Островской Ларисы Анатольевны
на диссертационную работу Трещалина Михаила Ивановича

«Фармакологические свойства нового противоопухолевого мультитаргетного препарата антрафуран», представленную в диссертационный совет Д 001.005.01 при Федеральном Государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности «14.03.07 – Химиотерапия и антибиотики»

Диссертация М.И. Трещалина посвящена фармакологическому изучению нового противоопухолевого препарата антрафуран, относящегося к классу антрацендионов - синтетических аналогов антрациклиновых антибиотиков.

Препарат антрафуран /метансульфоната (S)-3-[(3-амино-1-пирролидинил) карбонил]-4,11-дигидрокси-2-метилантра [2,3-Ь] фуран-5,10-дион/ разработан в научно-исследовательском институте по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе в результате направленного поиска противоопухолевых веществ в ряду аминоалкиламиноантрахинонов.

Антрацендионы, к числу которых относится исследуемый препарат, рассматриваются в качестве весьма перспективного класса противоопухолевых соединений, обладающих улучшенными по сравнению с природными антрациклиновыми антибиотиками свойствами, что выражается прежде всего в частичном или полном преодолении кардиотоксичности, свойственной исходным соединениям.

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выбор объекта исследования определил актуальность диссертационной работы М.И. Трещалина, направленной на решение важнейшей медико-биологической проблемы создания нового оригинального отечественного противоопухолевого препарата.

Согласно современным представлениям антрацендионы обладают способностью к одновременному ингибированию нескольких мишеней, важных для опухолевого роста, что позволяет отнести эти соединения к противоопухолевым препаратам мультитаргетного действия.

Механизм мультитаргетного действия антрацендионов и, в частности, антрафурана обусловлен их способностью к одновременному ингибированию нескольких мишеней, таких как топоизомеразы (I и II) и серин-треониновые протеинкиназы (AurB, AurC, Pim1, Pim3).

Несмотря на то, что антрацендионы признаны в качестве весьма перспективного класса для поиска и разработки новых противоопухолевых препаратов, в новейшей литературе отсутствуют сведения о детальном полноценном предклиническом изучении какого-либо из препаратов этого ряда, которые могли бы составить научную основу для последующих клинических исследований.

В связи с этим очевидна несомненная своевременность и актуальность диссертации М.И. Трещалина, в которой впервые проведено разностороннее фармакологическое исследование нового препарата антрафуран в виде субстанции и в лекарственной форме при различных путях введения, включающее изучение противоопухолевой активности на моделях опухолей животных и ксенографтах опухоли человека, оценку переносимости при длительном применении с определением спектра функциональных и морфологических изменений органов и тканей у животных.

Доказанная автором возможность использования антрафурана в качестве противоопухолевого препарата для перорального применения придаёт исследованию М.И. Трещалина особую актуальность и практическую значимость.

НАУЧНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ, НОВИЗНА И ДОСТОВЕРНОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертацию М.И. Трещалина наряду с актуальностью избранной темы исследования отличает разносторонний подход к решению поставленных задач, высокий теоретический и экспериментальный уровень работы, несомненная новизна и научно-практическая значимость полученных автором результатов.

Диссертационная работа изложена на 141 странице текста и состоит из 5 глав, которые включают введение, обзор литературы, описание материалов, методов и результатов исследования, их обсуждение, заключение, выводы и список литературы. Работа иллюстрирована 22 таблицами, 20 рисунками и 34 микрофотографиями. Список использованной литературы включает 165 источников.

Основные положения диссертации сформулированы в виде 6 выводов. Выводы диссертации вытекают из результатов работы, соответствуют цели и задачам исследования, являются научно обоснованными и практически значимыми.

Необходимо подчеркнуть, что все научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, базируются на экспериментальном материале, выполненном на современном методическом уровне с исключительной тщательностью, и являются обоснованными.

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

Рассматривая работу М.И. Трещалина, следует, прежде всего, отметить исключительно содержательный обзор литературы, представляющий самостоятельный научный интерес. Автором обобщён и критически проанализирован обширный литературный материал, связанный с описанием состояния и проблем современной противоопухолевой химиотерапии, роли таргетных препаратов, механизмов действия антрациклиновых антибиотиков и антрацендионов. Особое внимание уделено характеристике и рассмотрению механизмов действия ингибиторов топоизомераз, представляющих собой гетероциклические производные антрахинона и, в частности, антрафуран-3-карбоксамиды, среди которых наиболее эффективным оказался препарат антрафуран.

Глубокий теоретический анализ имеющихся литературных данных позволил М. И. Трещалину чётко сформулировать задачи собственных исследований и привлечь адекватные современные методические приёмы для их реализации, что является несомненным достоинством диссертации.

Диссертантом продемонстрировано профессиональное владение широким спектром современных методов фармакологии и онкобиологии. В работе использованы разнообразные приёмы токсикологических, гематологических, биохимических, патоморфологических, фармакокинетических и химиотерапевтических исследований на животных *in vivo*. Противоопухолевая активность субстанции и лекарственной формы антрафурана оценивалась с применением методов экспериментальной онкологии на моделях перевиваемых опухолей мышей и ксенографтах опухоли человека.

В соответствии с целью исследования – фармакологическим изучением субстанции и лекарственной формы противоопухолевого препарата антрафуран – основные задачи работы включали исследования следующего содержания:

- оценка противоопухолевого эффекта субстанции и лекарственной формы антрафурана на моделях опухолей мышей (лимфолейкоз Р-388, карцинома лёгких Льюис) и ксенографтах опухоли человека (культура клеток рака молочной железы Т47D) при парентеральном и пероральном введении;
- определение параметров острой токсичности антрафурана при различных путях введения (в/в, в/б, п/о);
- изучение субхронической токсичности субстанции антрафурана при пероральном пути введения;

- определение токсикологических характеристик антрафурана и его переносимости при пероральном применении в лекарственной форме на различных видах животных (мыши, крысы, кролики);
- выявление потенциальных органов-мишеней для токсического действия антрафурана при патоморфологическом исследовании его влияния на организм животных (пероральное применение препарата в лекарственной форме).

В результате проведенного предклинического исследования антрафурана автором установлен ряд фактов, обладающих несомненной новизной и имеющих важное научно-практическое значение.

Основное значение работы М.И. Трещалина состоит в том, что диссертантом впервые предложено противоопухолевое средство для перорального применения из ряда синтетических антрациклиновых антибиотиков с улучшенной по сравнению с используемыми в клинике антрациклинами и антрацендионами переносимостью - препарат антрафуран.

При выполнении исследования впервые установлена значительная противоопухолевая активность препарата на моделях перевиваемых опухолей мышей и ксенографтах опухоли человека, выявлен оптимальный путь и режим введения антрафурана, даны его токсикометрические характеристики, установлены причины летального действия антрафурана при применении в токсических дозах.

Обращает на себя внимание обнаруженная в работе отчётливо выраженная зависимость токсичности препарата от пути его введения. Показано, что в ряду «внутривенное – внутрибрюшинное – пероральное введение» токсичность антрафурана уменьшается примерно в 10 раз. При этом важно отметить, что при пероральном введении антрафурана терапевтическая разовая доза препарата составляет 60% от МПД.

Исключительную важность для возможного клинического применения препарата представляет раздел работы, связанный с глубоким фармакологическим, патоморфологическим исследованием его влияния на организм животных.

Установлено, что причиной гибели животных при парентеральных путях введения антрафурана является сердечно-сосудистая недостаточность, вызванная нейротоксическим действием препарата.

При пероральном применении препарата гибель животных наступает на фоне кишечной и гематологической токсичности. Причём показано, что при пероральном применении препарата в терапевтической дозе проявления токсичности менее выражены и полностью обратимы в течение 30 дней. Установлено, что кардиотоксичность

антрафурана выражается только патоморфологически в виде транзиторной умеренной кардиомиопатии и проявляется лишь при превышении переносимых доз препарата.

Таким образом, автором убедительно обоснована возможность и целесообразность применения антрафурана как противоопухолевого средства для перорального приёма.

Следует особо подчеркнуть, что экспериментально доказанный факт снижения риска развития кардиотоксических осложнений при пероральном применении антрафурана по сравнению с используемыми в клинике антрациклинами и антрацендионами имеет принципиальное значение для возможной клинической перспективы применения препарата.

Диссертация М.И.Трещалина содержит большой экспериментальный материал, глубокий анализ имеющихся в литературе и полученных в работе данных, выполнена на современном методическом уровне. Результаты исследования М.И. Трещалина обладают несомненной достоверностью и новизной.

В целом, диссертационная работа М.И. Трещалина представляет собой самостоятельное законченное научное исследование, обладающее несомненной актуальностью, имеет неоспоримую научную и практическую ценность и заслуживает высокой оценки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертация Трещалина Михаила Ивановича «Фармакологические свойства нового противоопухолевого мультитаргетного препарата антрафуран», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием, которое содержит решение актуальной задачи в области фармакологии и онкологии - создания нового оригинального отечественного противоопухолевого препарата.

По материалам диссертации опубликовано 9 статей (5 - в изданиях, индексируемых в базах данных Scopus/Web of Science, 4 - в изданиях, рекомендованных ВАК РФ), а также 4 тезисов в сборниках трудов конференций.

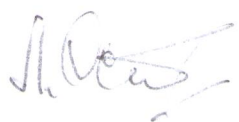
Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности «14.03.07 – Химиотерапия и антибиотики», а именно пункту 7 «Изучение токсикологических, фармакологических, фармакокинетических и фармакодинамических свойств, иммуномодулирующего действия химиотерапевтических препаратов в эксперименте».

По новизне, научной и практической ценности полученных результатов диссертация М.И. Трещалина соответствует п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября

2013 года №842 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 335 и от 28 августа 2017 года №1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, М.И. Трещалин, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности «14.03.07 – Химиотерапия и антибиотики».

Главный научный сотрудник
Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Института биохимической физики
им. Н.М.Эмануэля РАН (ИБХФ РАН)
Доктор биологических наук



Л.А. Островская

Подпись главного научного сотрудника,
доктора биологических наук Л.А.Островской
заверяю

Учёный секретарь ИБХФ РАН
Кандидат биологических наук



С.И. Скалацкая

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт биохимической физики им. Н.М.Эмануэля РАН (ИБХФ РАН)
Москва, 119334, ул. Косыгина, дом 4
Телефон: (499) 137-64-20
E-mail: ibcp@sky.chph.ras.ru