

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора  
**Горбуновой Веры Андреевны**  
на диссертацию **Трещалина Михаила Ивановича**  
**«Фармакологические свойства нового противоопухолевого**  
**мультитаргетного препарата антрафуран»,**  
**представленную на соискание ученой степени**  
**кандидата биологических наук по специальности**  
**14.03.07 – Химиотерапия и антибиотики**

В последние десятилетия в химиотерапии злокачественных опухолей произошли существенные изменения. Приоритетным направлением в онкологии стала таргетная терапия. Однако, важность традиционных противоопухолевых препаратов, по-прежнему, остается неоспоримой, особенно в тех случаях, когда опухоль не экспрессирует молекулярных мишеней, не реагирует на лекарственное лечение, либо развила устойчивость к противоопухолевым агентам. Новой мишенью противоопухолевой терапии стали открытые в 70-е годы прошлого века топоизомеразы, контролирующие репликацию и транскрипцию ДНК. Одними из наиболее эффективных групп препаратов в клинической химиотерапии злокачественных опухолей стали антрациклиновые антибиотики – ингибиторы топоизомераз широкого спектра действия, входящие в состав многочисленных режимов лекарственной терапии и являющиеся частью многих эффективных протоколов лечения в онкологии. Одной из проблем их клинического использования, однако, является дозо-лимитирующая кардиотоксичность, заставляющая исследователей прикладывать огромные усилия для поиска аналогов с улучшенными терапевтическими свойствами. Особый акцент делается на соединения, обладающие избирательной цитотоксичностью в отношении злокачественных клеток и мультитаргетным механизмом действия. В свете решения данной проблемы чрезвычайно **актуальной задачей** представляется разработка оригинального мультитаргетного синтетического противоопухолевого препарата, близкого по структуре к антрациклиновым антибиотикам, – ингибитора топоизомераз I и II типа, а также ряда протеинкиназ, задействованных в процессе пролиферации опухолевых клеток.

Сформулированная **цель исследования** – фармакологическое изучение субстанции и лекарственной формы препарата антрафуран (метансульфонат (S)-3-[(3-амино-1-пирролидинил)карбонил]-4,11-дигидрокси-2-метилантра[2,3-b]фуран-5,10-диона)(антрафуран, ЛХТА-2034), синтезированного в ФГБНУ «НИИНА», **соответствует названию диссертации**. Для выполнения заявленной цели автор решает в работе несколько конкретных взаимосвязанных **задач, адекватных поставленной цели**. Это – проведение

сравнительной оценки противоопухолевой активности и параметров острой токсичности антрафурана при различных путях введения; изучение основных характеристик эффективности и переносимости антрафурана в пероральной лекарственной форме; изучение субхронической токсичности субстанции антрафурана при пероральном пути введения и определение токсикологических характеристик пероральной лекарственной формы антрафурана.

По объему и методическому обеспечению исследования выполнены в соответствии с действующими в РФ рекомендациями Минздрава России. Алгоритм работы включал выявление параметров эффективности антрафурана при разных путях введения на прогностически значимых моделях злокачественного роста с определением терапевтических дозовых характеристик. Параллельно определены стандартные токсикологические показатели (переносимые и токсические дозы) необходимые для оценки степени избирательности его действия. После анализа стартовых фармакологических показателей, позволяющих сделать вывод о значимой эффективности антрафурана при многократном введении в достаточно широком диапазоне доз, выполнено полное доклиническое изучение в лекарственной форме при пероральном введении. Затем была показана высокая эффективность антрафурана при пероральном применении на клинически значимой модели рака молочной железы человека, что свидетельствует о его перспективности, как потенциального противоопухолевого средства. Клинико-лабораторные тесты и детальное патоморфологическое исследование органов и тканей различных лабораторных животных, получавших препарат в экспериментах по изучению субхронической токсичности, доказало отсутствие какого-либо дозолimitирующего побочного действия антрафурана, в т.ч. кардиотоксичности или миелосупрессии. На основе завершеного комплекса фармакологических исследований автору удалось показать, что созданный в НИИНА им. Г.Ф. Гаузе оригинальный отечественный антрафурандион является достойным претендентом для клинического изучения в качестве нового перорального мультитаргетного антрациклинового антибиотика без лимитирующей токсичности.

Представленная работа содержит 141 страницу машинописного текста, построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов и их обсуждения, заключения, выводов и списка литературы. Список использованной литературы включает 165 источников. Работа иллюстрирована 22 таблицами, 20 рисунками и 34 микрофотографиями. Все исследования выполнены лично автором или при его непосредственном участии.

Во введении автор рассматривает вопросы актуальности темы диссертации, четко формулирует цель и задачи исследования, а также отражает научную новизну и

практическую значимость работы, демонстрирует широкую публикацию результатов исследований в рецензируемых журналах и на конференциях в РФ и за рубежом.

В первой главе (обзор литературы) приведены публикации большого периода времени. Автор проводит необходимые экспериментальные и клинические параллели для установления возможных корреляций эксперимент-клиника, особенно приводя обоснование темы исследования. Автор в хронологическом порядке дает подробную характеристику изучаемому объекту и свойствам ряда соединений, к которым он относится. Описывает особенности их действия, подходов к их изучению, обращает внимание на связь фармакологических эффектов и структурных особенностей веществ. Используя данные литературы, он показывает эффективность различных подходов к поиску новых агентов под контролем токсикологических свойств. Критический подход к данным литературы позволил автору убедиться в том, что поиск потенциальных противоопухолевых средств с более высокой эффективностью и избирательностью специфического действия необходимо проводить среди мультитаргетных гетероциклических соединений.

Во второй главе (Материал и методы) приведена характеристика различных моделей злокачественного роста на мышах, видов и пород лабораторных животных, использованных для терапевтических и токсикологических исследований. Приведены стандартные методики доклинического изучения потенциальных противоопухолевых агентов (экспериментальные, химиотерапевтические, токсикологические, клинико-лабораторные, морфологические). Определены адекватные поставленным задачам методы статистической обработки подлежащих оценке достоверности результатов исследований. Численность наблюдений различных параметров исследования достаточна для получения сравнимых и достоверных результатов.

Следующие главы посвящены описанию результатов собственных исследований. Подробно с обширным иллюстративным оформлением описан весь процесс получения данных, положенных в основу заключений и выводов работы. Приведены результаты химиотерапевтического и токсикологического изучения с использованием достаточного числа клинических и биохимических исследований, показателей крови лабораторных животных (мышей, крыс, кроликов) под действием парентерального или перорального антрафурана. Резюмируют главы краткий анализ результатов с оценкой их значимости для продолжения исследования. Главы, посвященные изучению каждой из позиций исследования, в преамбуле воспроизводят необходимые для целостного восприятия материала методические особенности. И, наконец, последняя глава резюмирует наиболее значимые факты для решения вопроса о перспективности нового агента, поскольку демонстрирует главное его свойство - отсутствие лимитирующей токсичности при

многократном пероральном введении, ограничивающее клиническое применение других антрациклинов. Изучая новый мультитаргетный противоопухолевый препарат антрафуран, Трещалин М.И. определил терапевтические и токсические дозы нового агента для перорального применения. Автор выявил ранние кратковременные и обратимые побочные эффекты, исключил дозолимитирующую кардиотоксичность, характерную для используемых в клинике антрациклинов, доказав, тем самым, что владеет научной и методической базой доклинической фармакологии. Выявленные автором достоверные положительные результаты служат основанием для отнесения перорального антрафурана к перспективным для клинического изучения антрациклинам.

Обсуждая полученный материал, автор широко использует данные литературы, проводит многочисленные параллели внутри собственного исследования и с другими результатами в данной области. Обсуждение полноценное с привлечением литературы и критического подхода проведено по всем разделам и дано особенно широко в конце работы.

В результате проведенного исследования автор делает выводы, в которых суммированы положения, выносимые на защиту. Выводы обоснованы, вытекают из результатов исследований, соответствуют цели и задачам исследования. На основании выводов диссертации автор рекомендует использовать **практические результаты** работы, прежде всего, для формирования программы клинических испытаний антрафурана в качестве противоопухолевого средства как для перорального, так и для интраперитонеального применения. Проникновение препарата через гематоэнцефалический барьер при пероральном введении открывает перспективу его использования для лечения опухолей мозга.

Впервые полученные исчерпывающие данные об эффективности и безопасности антрафурана - оригинального препарата нового класса противоопухолевых средств - безусловно, говорят о **научной новизне** данной диссертационной работы. **Научное значение** проведенного исследования состоит в демонстрации возможности создания синтетических аналогов антрациклина с высокой терапевтической эффективностью, основанной на мультитаргетном механизме действия, с удовлетворительной переносимостью, улучшенной по сравнению с известными антрациклиновыми антибиотиками. Открывающиеся перспективы из этой работы состоят также в том, что параметры фармакодинамических эффектов антрафурана, полученные на адекватных опухолевых моделях, представляют собой основу для разработки и оптимизации лекарственных средств на основе антрахинонов. Завершенное предклиническое изучение препарата антрафуран в качестве противоопухолевого средства для перорального применения с улучшенными характеристиками эффективности и переносимости могут

явится платформой для дальнейшего клинического изучения нового противоопухолевого препарата антрафуран. Полученные в результате диссертационной работы фундаментальные знания имеют существенное значение для научного и образовательного процесса в ведущих профильных научных и научно-исследовательских учреждениях РФ: ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н.Блохина» Минздрава России; МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России, а также в отраслевых научно-исследовательских организациях, занимающихся проблемой поиска новых средств лечения злокачественных новообразований.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации. Полученные результаты исследований отражены в 9 научных публикациях, в том числе в 4 научных статьях в журналах, рекомендованных ВАК РФ, в 5 в изданиях, индексируемых в базах данных Scopus/Web of Science, в 4 тезисах в сборниках.


В заключение следует сказать, что в целом представленная диссертационная работа представляет собой новое научное направление – разработку новых оригинальных препаратов на основе антрахинонов с улучшенными терапевтическими свойствами, а ее автор демонстрирует глубокое знание материала, методически блестяще выполненную и богато иллюстрированную научную работу. Название диссертации соответствует ее содержанию. Замечания оппонента, в основном, касаются оформления работы, они имеют редакционный характер, не принципиальны и не противоречат общей положительной оценке диссертации Трещалина М.И.

Подводя итог сказанному, резюмирую следующее: актуальность темы исследования, новизна полученных данных, обоснованность выводов и рекомендаций диссертации имеют большое теоретическое и практическое значение и позволяют квалифицировать диссертационную работу Трещалина М.И. как самостоятельное законченное экспериментальное исследование в области химиотерапии и использоапния антибиотиков, в ходе которого освещены вопросы одного из перспективных направлений в медицине – разработки новых мультитаргетных антрациклинов и изучения особенностей их фармакологических свойств.

На основании полученных диссертантом результатов сформулированы и обоснованы научные положения, совокупность которых можно квалифицировать как законченный труд, направленный на решение одной из актуальных задач - создание новых противоопухолевых антибиотиков для использования в онкологии. По объему проведенных исследований, новизне, научно-практической значимости работа Трещалина М.И. полностью отвечает требованиям пункта 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября

2013 года (с изменениями в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года №335, от 02 августа 2016 года № 748, от 29 мая 2017 года № 650, от 28 августа 2017 года № 1024, от 01 октября 2018 года №1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Трещалин Михаил Иванович заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.07 – химиотерапия и антибиотики.

Официальный оппонент:

Главный научный консультант онкологического отделения лекарственных методов лечения(химиотерапевтического) №1  
отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии им Н.Н.Трапезникова  
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),  
доктор медицинских наук, профессор  Горбунова Вера Андреевна

Контактные данные:

Тел.: +7 925 740 37 18 e-mail veragorbounova@mail.ru  
Специальность, по которой официальным оппонентом  
защищена диссертация: онкология

Адрес места работы:  
115478, г. Москва, Каширское шоссе 24  
Тел.: +7 925 740 37 18 e-mail veragorbounova@mail.ru

Подпись д.м.н., профессора В.А. Горбуновой удостоверяю  
Ученый секретарь ФГБУ «РОИЦ им.Н.Н.Блохина» Минздрава России,  
к.м.н.  И.Ю.Кубасова

