

ОТЗЫВ

официального оппонента Козлова Ивана Генриховича на диссертационную работу Коржовой Ксении Витальевны «Противоопухолевая, противовоспалительная активность и антиметастатические свойства производных 5-оксипиримидина и их комбинаций с доксорубицином», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы диссертационной работы

Согласно исследованию «Глобальная статистика рака 2020», в 2020 году в мире зафиксировано около 19,3 миллиона новых случаев и почти 10 миллионов летальных исходов от онкозаболеваний. По данным, опубликованным в «CA - A Cancer Journal for Clinicians», рак женской груди обогнал рак легких, выявлено 2,3 миллиона новых случаев рака груди, что составляет около 12% от общего числа выявленных новых случаев онкологии. Затем по распространенности следуют рак легких (11,4 процента), колоректальный рак (10%), рак простаты (7,3%) и рак желудка (5,6%). При этом основной причиной смерти от онкозаболеваний остается рак легких, который привел к летальным исходам в 1,8 миллиона случаев, что составляет 18% от общего числа смертей от онкологии. По прогнозам ученых, ожидается, что в 2040 году врачи будут диагностировать уже 28,4 миллиона новых случаев онкологии. Это на 47% больше, чем в 2020 году.

Диссертационная работа Коржовой К.В. посвящена актуальной задаче поиска новых малотоксичных средств с иммуностропным и противовоспалительным механизмом действия для поликомпонентной адьювантной терапии злокачественных новообразований. Известны различные механизмы нарушений иммунной системы, сопровождающиеся последовательным возникновением признаков иммунодефицитной, аллергической, аутоиммунной и онкологической патологии. В настоящее время доказана ключевая роль воспаления в онкогенном процессе, хроническое воспаление и его медиаторы усиливают течение онкогенеза, влияя на опухолевые клетки и

клетки из микроокружения опухолей. Провоспалительные цитокины усиливают экспрессию и активацию вовлеченных в хроническое воспаление и опухолевой процесс сигнальных молекул, способствуя инициации канцерогенеза, усиливая пролиферацию и миграцию опухолевых клеток, воздействуя на рост первичной опухоли и метастатических узлов.

Одним из направлений лекарственной терапии злокачественных опухолей является иммунотерапия – противоопухолевое лечение, которое является методом опосредованного воздействия на опухоль через определенные звенья иммунитета, учитывая данные о механизмах избегания опухолевыми клетками иммунного надзора, которые способствуют развитию опухолей и метастазированию. В последние годы в экспериментальной и клинической онкологии проводятся фундаментальные исследования в отношении эффективности ингибиторов иммунных контрольных точек с целью определения мишеней для противоопухолевой иммунотерапии таргетными препаратами, которые обладают различным побочным действием.

При большинстве онкологических заболеваний наблюдается дисбаланс Th1/Th2 иммунного ответа, при этом в опухолевых тканях определяется низкая продукция Th1-цитокинов (IFN- γ , IL-2, фактор некроза опухоли - TNF) и высокая продукция Th2-цитокинов (IL-4, -5, -10 и -13, трансформирующего фактора роста - TGF- β), что свидетельствует о подавленном противоопухолевом иммунитете и стимуляции опухоль-ассоциированных макрофагов. Th2-клетки также играют важную роль в аллергии и секреции гистамина, серотонина и лейкотриенов базофилами и тучными клетками: IL-4 способствует дифференцировке В-клеток в плазматические и, вместе с IL-13, стимулирует синтез иммуноглобулина Е (IgE), что вызывает усиление синтеза тучными клетками цитокинов IL-4, -5, -6.

В связи с вышеизложенными данными, тема диссертационной работы Коржовой К.В. «Противоопухолевая, противовоспалительная активность и

антиметастатические свойства производных 5-оксипиримидина и их комбинаций с доксорубицином» является актуальной и перспективной для разработки новых патогенетически обоснованных способов лечения онкозаболеваний с использованием производных 5-оксипиримидина.

Научная новизна результатов исследования

В диссертационной работе Коржовой К.В. впервые исследованы иммунофармакологические, противовоспалительные, противоопухолевые и антиметастатические свойства СНК-578 в сравнении с СНК-411.

В частности, в результате проведенных исследований производных 5-оксипиримидина на моделях реакции воспаления на конканавалин А в опытах на мышах линии СВА и каррагенан в опытах на аутбредных крысах впервые установлены выраженные противовоспалительные свойства СНК-578, значимо более выраженные или сопоставимые с диклофенаком. В опытах на морских свинках альбиносах было впервые установлено подавление реакции общей системной анафилаксии на овальбумин под влиянием соединений СНК-411 и СНК-578. Впервые определено, что соединение СНК-578, в отличие от СНК-411, не стимулировало гуморальное звено иммунитета, в комбинации с доксорубицином, значимо подавляло антителообразование у мышей самцов линий СВА и С57В1/6, а также снижало клеточность селезенки и тимуса у самцов мышей F₁(СВАхС57В1/6).

Впервые определены у СНК-578 и подтверждены у СНК-411 противоопухолевые свойства на модели эпидермоидной карциномы легкого Lewis (LLC). СНК-578 выражено тормозило рост объема опухоли на 72,2%. Впервые были определены антиметастатические свойства СНК-578 и подтверждены у СНК-411 на модели LLC после удаления первичного опухолевого узла – соединения СНК-411 и СНК-578 и в комбинации с доксорубицином, подавляли процесс метастазирования. На модели LLC введение СНК-411 и СНК-578 выражено снижало содержание провоспалительных и

проонкогенных Th2 цитокинов IL-4, -5, -6 и не оказывало негативного влияния на Th1 цитокин IFN- γ .

Впервые были обнаружены выраженные противоопухолевые свойства СНК-578 и СНК-411 на модели рака шейки матки РСМ-5: СНК-578 тормозило рост массы опухоли на 86,5%. Введение СНК-411 подавляло уровни проонкогенных цитокинов IL-17A и -10, а СНК-578 – IL-6, -10 и -17A. На концентрацию Th1 цитокина IFN- γ производные 5-оксипиримидинов не оказывали подавляющего действия во всех опытных группах.

Совокупность полученных результатов позволяет предположить, что изученные производные 5-оксипириимидина обладают поликомпонентным механизмом действия с наличием иммунофармакологических, противоопухолевых, антиметастатических и различных противовоспалительных свойств, что было подтверждено на различных экспериментальных моделях.

Научно-практическая значимость исследования

Диссертационная работа Коржовой К.В. определила перспективность производных 5-оксипириимидина для разработки в качестве малотоксичных противоопухолевых лекарственных средств для адъювантной химиотерапии, участвующих в подавлении действия провоспалительных и проонкогенных цитокинов, для иммунотерапии злокачественных новообразований, повышения качества и увеличения продолжительности жизни онкобольных. Определена необходимость более полного изучения механизмов противоопухолевого, антиметастатического и противоаллергенного действия соединений серии СНК. Получены новые данные, характеризующие фармакологическую активность соединений при нарушении баланса Th1/Th2 цитокинов в сторону T2 воспаления, которые перспективны также и для создания новых противоаллергенных препаратов, отличающихся от

обычных противогистаминных средств, а также для возможного применения малотоксичных производных 5-оксипиримидина с ингибиторами контрольных точек при T2 воспалении у онкобольных.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений

Количество полученного научного материала адекватно поставленным задачам диссертации. Результаты исследований подтверждаются современными методами статистики и повторами серий опытов. Объем экспериментальных данных, их статистическая обработка позволяют считать результаты диссертационной работы достоверными, а положения и выводы – обоснованными.

Структура и содержание работы

Диссертационная работа Коржовой К.В. изложена на 117 страницах, содержит 22 рисунка и 16 таблиц. Диссертация включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов, главу с результатами и их обсуждением, заключение, выводы и список литературы, включающий 272 источника, в том числе 89 отечественных и 183 зарубежных.

Литературный обзор включает современные сведения о микроокружении опухоли, раке шейки матки и легкого, роли IL-4 и -6, -10, а также семейства IL-17 в иммунном ответе и актуальные данные о пиримидинах как перспективной группы для поиска препаратов, обладающих искомой активностью.

В главе «Материалы и методы исследования» подробно описаны методы исследования и техника постановки экспериментов для выполнения поставленных задач. В работе представлено большое количество методов и тестов, освоенных диссертантом, в том числе классические иммунологические методы, включающие исследование гуморального ответа в реакции

пассивной гемагглютинации, клеточного иммунного ответа в реакции гиперчувствительности замедленного типа; методы исследования противовоспалительной и противоаллергенной активности соединений при моделировании острого экссудативного отека на каррагенан у крыс, реакции воспаления на конканавалин А у мышей и реакции общей анафилаксии на овальбумин у морских свинок; методы оценки противоопухолевой и анти-метастатической активности соединений с использованием модели переживаемой опухоли карциномы легкого Lewis (LLC) и рака шейки матки (РШМ-5), а также метод проточной цитометрии для исследования уровня цитокинов в сыворотке крови у животных-опухоленосителей.

В 3-ей главе представлены результаты изучения эффектов соединения СНК-578 и его комбинации с доксорубицином на гуморальное и клеточное звено иммунитета и фагоцитарную активность перитонеальных макрофагов; доказаны выраженные противовоспалительные свойства у СНК-578 и подтверждены у СНК-411 на моделях реакции воспаления на конканавалин А и каррагенан, а также противоаллергенное действие соединений методом оценки системной анафилаксии на овальбумин; на модели карциномы легкого Lewis подтверждены полученные ранее данные о противоопухолевой активности СНК-411 в комбинации с доксорубицином и определена эффективность СНК-578 в отношении торможения роста опухоли и выживаемости животных; на модели рака шейки матки РШМ-5 обнаружено выраженное подавление роста опухоли соединением СНК-578. На модели карциномы легкого Lewis после удаления первичного опухолевого узла установлены выраженные антиметастатические свойства СНК-411, СНК-578 и сочетания СНК-578 с доксорубицином, повышение выживаемости в группе животных, получавших СНК-411 и СНК-578 с доксорубицином; и также показано супрессивное влияние производных 5-оксипиримидина на цитокины с проонкогенной активностью (IL-6, -10 и -

17А), при отсутствии подавляющего влияния на уровень Th1-цитокина IFN- γ в сыворотке крови животных-опухоленосителей.

На основе выявленного спектра фармакологической активности сформулирована рабочая гипотеза о наличии у СНК-578 и СНК-411 поликомпонентного механизма действия с наличием противоопухолевых, антиметастатических, различных противовоспалительных свойств, включающих снижение концентрации провоспалительных и проонкогенных Th2 цитокинов, высокий уровень которых, согласно данным литературы, в сыворотке крови мышей-опухоленосителей и онкобольных коррелирует с прогрессией опухоли, метастазированием и неблагоприятным прогнозом для общей выживаемости. Данные обработаны адекватными статистическими методами, полученные результаты не вызывают сомнений.

Автором было сделано 8 выводов, которые обоснованы полученными результатами и отражают решение поставленных задач. Основные материалы диссертации отражены в 10 печатных работах, из них 4 статьи в журналах из перечня рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ и 6 тезисов в материалах российских и международных конференций. Публикации отражают основные результаты, представленные в диссертационной работе.

Автореферат соответствует содержанию диссертации.

Принципиальных замечаний по работе нет. Однако при знакомстве с диссертацией возникли вопросы дискуссионного характера, которые были разрешены при личном общении с диссертантом.

Заключение

Диссертация Коржовой Ксении Витальевны «Противоопухолевая, противовоспалительная активность и антиметастатические свойства производных 5-оксипиримидина и их комбинаций с доксорубицином», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по

специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, которая содержит решение научной задачи, имеющей важное значение для фармакологии, клинической фармакологии - выявление новых механизмов действия производных 5-оксипиримидина и определение перспектив их разработки в качестве средств противоопухолевой иммунотерапии.

По актуальности темы, научной новизне, методологии и практической значимости, публикациям диссертационная работа полностью соответствует требованиям действующего «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Коржова Ксения Витальевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры организации и управления
в сфере обращения лекарственных средств
Института профессионального образования
Федерального государственного автономного
образовательного учреждения
высшего образования Первый Московский
государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

И.Г. Козлов

119991 г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)
Тел.: +7(499) 248-05-53
E-mail: rektorat@sechenov.ru,

