

ВІДГУК

Офіційного опонента

На дисертаційну роботу Мешкової Наталі Олександрівни
«Протипухлинна активність та механізми дії похідних хіназоліну»,

Подану до спеціалізованої вченої ради Д 26.550.00

При ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»

На здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук

За спеціальністю 14.03.05 – фармакологія

Актуальність теми. З огляду на чільне місце не дрібноклітинного раку легенів в структурі онкологічної захворюваності та смертності населення серед чоловіків у країнах Європейського союзу, Північної Америки, Азії та в Україні, пошук нових фармакологічних засобів, дія яких була б специфічно направленою саме на пухлинну клітину є одним з основних завдань сучасної фармакології. Таким вимогам відповідають «таргетно» препарати, ефективність яких базується на принципах цільового впливу на фундаментальні молекулярні механізми, що лежать в основі захворювання. Можливості виявляти важливі для пухлини, але не критичні для організму сигнальні шляхи, каскади передачі сигналів, вплив на які став основою створення препаратів, що діють на конкретні молекулярні мішені-ланки патогенетичного ланцюга непластичного процесу. Дослідження цієї спрямованості показали протипухлинну дію адренергічних засобів похідного хінозоліну Празозину. Першим лікарським засобом цієї спрямованості, які увійшли в онкологічну практику, були похідні хіназоліну Гефітінібу та Ерлотиніб, які дозволили значно поліпшити результати лікування хворих з не дрібноклітинним раком легенів. Актуальність створення і дослідження нових фармакологічних засобів з цієї групи, що є темою дисертаційної роботи Н.О. Мешкової, не викликає сумнівів.

Наукова новизна одержаних результатів. За результатами віртуального скринингу, докінг-аналізу, дослідженням цитотоксичної та протипухлинної дії відомих та нових похідних хіназоліну, похідних інших хімічних груп, показана доцільність пошуку нових таргетних протипухлинних засобів серед α_1 -адренорецепторів – похідних хіназоліну, які мають перехресні механізми впливу на передачу мітогенних сигналів з метаболічними шляхами рецептора епідермального фактора росту.

Показано, що всі вивчені похідні хіназоліну, в тому числі Ерлотиніб, мають гіпотензивну дію як ефект блокади α_1 -адренорецепторів (вплив на артеріальний тиск і судинний тонус) поряд з блокадою фосфорилування рецептора епідермального фактора росту (досліди на модельних тирозинкіназах – докінг-аналіз).

Практичне значення роботи. Серед нових похідних хіназоліну виділені сполуки, які перевищують за цитостатичною та протипухлинною дією Ерлотинібу та застосовують подальших доклінічних фармакологічних досліджень як перспективні таргетні протипухлинні засоби при недрібноклітинному раку легень. Деклараційний патент: «2-(3-Аллін-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-їл-сульфоніл)-N-(2,6-дихлофеніл)-ацетамід, що має протипухлинну дію», 2016. Відомий гіпотензивний засіб з α_1 -адреноблокуючими властивостями Теразозин виявив протипухлинну дію вищу, ніж у препарату Тарцеви, що передбачає можливість поширення показань його клінічного використання за показаннями Тарцеви. Деклараційний патент: «Гіпотензивний препарат Теразозин, що має протипухлинну активність», 2015.

Ступінь обґрунтування наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Дисертаційна робота виконана у відповідності до основних напрямків відділу онкофармакології ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» в рамках НДР № державної реєстрації 0112/V000824 (2012-2014 рр). В роботі використані

відповідні до поставлених завдань традиційні методи дослідження, прийнятих у світовій онкології для визначення цитостатичної та протипухлинної дії нових та відомих похідних хіназоліну (речовин 3105, 22030 та ін., Альфузозину, Празозину, Теразозину, Доксазозину, Тамсулозину) в порівнянні з Ерлотинібом. Отримані автором наукові положення і висновки базуються на достатньому обсязі експериментального матеріалу, в тому числі, фармакологічних, цитологічних, цитохімічних, імунологічних досліджень та статистичного аналізу. Висновки базуються на отриманих результатах є логічно аргументованими.

Загальна характеристика роботи. Дисертаційна робота Мешкової Н.Ю. написана за традиційною схемою, має 150 сторінок друкованого тексту і складається із вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи досліджень», розділу власних досліджень, аналізу ц узагальненню отриманих даних, висновків, переліку використаних джерел. Показчик літератури містить 245 джерел, з яких 22 кирилицею та 223 латиною. Робота проілюстрована 17 таблицями та 28 рисунками.

У вступі обґрунтовано мету роботи, її зв'язок з науковими програмами і темами відділу, сформульовано мету і завдання дослідження, визначено наукову новизну одержаних результатів та їх практичне значення. Огляд літератури охоплює значний доробок наукових праць по темі дисертаційної роботи, аналіз яких логічно підводить до мети дослідження. Методичний розділ містить детальну характеристику експериментальних підходів та методів дослідження.

Одержані результати власних експериментальних досліджень логічно та послідовно викладені у розділі 3 «Пошук інгібіторів активності рецептора епідермального фактору росту серед похідних хіназоліну» який містить 6 параграфів.

В розділі 4 «Аналіз та обговорення одержаних результатів» Мешкова Н.Ю. підводить підсумок важливої за змістом науково-дослідної роботи. В даній роботі на основі віртуального скринінгу, докінг-аналізу, вивчення впливу біологічно активних речовин на пухлинний ріст *in vitro* (клітинна лінія недрібноклітинного раку легені людини), *in vivo* (експериментальні пухлини, гетеротрансплантанти раку легень людини) показана перспективність пошуку протипухлинних засобів серед нових та відомих похідних хіназоліну з таргетною спрямованістю дії на активність рецептора епідермального росту (EGFR). Зокрема, було показано, що похідні хіназоліну (сполука 3105 та гіпотензивний препарат Теразозин) виявляють цитостатичну дію і можуть розглядатись як потенційні протипухлинні засоби.

Сформульовані висновки повністю відображають результати власних досліджень і витікають із представленого фактичного матеріалу.

Зауваження: 1. В огляді літератури бажано додати загальний висновок о доцільності досліджень за обраною темою. 2. У розділі матеріали і методи досліджень не вказана загальна кількість експериментальних тварин. 3. В рисунках (3.16, 3.17 та 3.18) та в рисунках (3.4, 3.5) розділу 3 та розділу 4 відповідно дисертаційної роботи, не вказані данні статистики. 4. У розділі «Аналіз та обговорення одержаних результатів» автор не порівнює детально власні результати експериментального дослідження з даними літератури щодо цитостатичної та протипухлинної дії нових та відомих похідних хіназоліну (речовини 3105, 22030 та ін..), що покращило б оцінку власних результатів.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях та у авторефераті За темої дисертації автором опубліковано 26 наукових робіт, в яких повною мірою відображено її зміст, в т.ч. 9 статей, з них 5 – у наукових фахових журналах, рекомендованих ДАК МОЗ України, та 1 зарубіжна, 2 патенти і 15 тез у матеріалах з їздів, науково-практичні

конференції, у т.ч. з міжнародною участю, які повністю висвітлюють одержані результати. Автореферат дисертації повністю відповідає змісту дисертаційної роботи, включає її основні положення і найважливіші результати.

Запитання:

1. Як можна пояснити знижений рівень енергії міжмолекулярного комплексу «EGFR-інгібітор» для сполук нехіназолінової структури в докінг-аналізі?
2. Чому протипухлинна дія відмічена більш виражено у α_1 -адреноблокаторів похідних хіназоліну, ніж у селективного блокатора α_1 -адренорецепторів Тамсулозину? Поясніть механізм цитостатичної та протипухлинної дії похідних хіназоліну?
3. Як відомо, що механізм цитостатичної та протипухлинної дії Ерлотинібу зумовлений гальмуванням фосфорилування тирозину рецептора епідермального фактору росту. Поясніть, який механізм лежить в основі гіпотензивного ефекту Ерлотинібу?

Незважаючи на вказані вище зауваження щодо змісту і оформлення роботи, неявлені недоліки не впливають на загальну позитивну її оцінку.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Н.О.Мешкової «Протипухлинна активність та механізми дії похідних хіназоліну» за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія є завершеним науковим дослідженням, у якому авторка із використанням сучасних методів отримала наукові дані про цитотоксичні і протипухлинні властивості нових та відомих фармакологічних сполук α_1 -адреноблокаторів - похідних хіназоліну, дослідила їх механізми дії. За своєю актуальністю, науковим і практичним значенням, методикою та обсягом досліджень, змістом і оформленням робота повністю відповідає п.11 Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого Постановою Кабінету

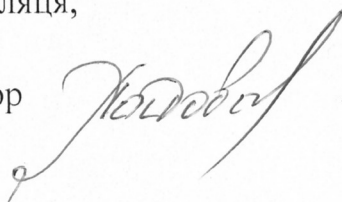
міністрів України №567 від 24 липня 2013 р., щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата наук, а її виконавиця, Мешкова Наталя Олександрівна, заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія.

Завідувач кафедри бііорганічної та

Біологічної хімії Національного медичного

університету імені О.О.Богомоляця,

доктор медичних наук, професор



Л.В.Гайова