

УТВЕРЖДАЮ
Ректор федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования
«Казанский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор
А.С. Созинов
2023 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Киреевой Елены Альфредовны на тему: «Исследование механизмов действия глюконатов 3d-металлов на модели индуцированной миеломы Sp2/0 Ag14 у мышей BALB/c», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. - Патологическая физиология

Актуальность диссертационного исследования

Известно, что 3d-металлы играют важную роль в поддержании различных физиологических и метаболических процессов, происходящих в живых тканях, обеспечивая. В тоже время, исследования противоопухолевой активности химических соединений, содержащих 3d-металлы, и последующая разработка на их основе эффективных противоопухолевых соединений, являются актуальными и перспективными. Несмотря на это, противоопухолевые свойства соединений 3d-металлов с глюконовой кислотой, в комплексе с которой увеличивается биодоступность и снижается токсичность 3d-металлов при неопластических процессах, практически не

изучены, не выяснены многие аспекты механизмов их действия. В связи с этим исследования в данном направлении имеют актуальное значение.

Научная новизна исследования

Результаты исследования, полученные Е.А. Киреевой, а также научные положения, выносимые на защиту и выводы исследования, отличаются существенной новизной. В диссертационной работе впервые показано ингибирующее действие глюконатов марганца, меди и цинка на миелому Sp2/0 Ag14, индуцированную у мышей BALB/c. Впервые дана комплексная оценка влияния глюконатов 3d-металлов на реактивность иммунной системы мышей BALB/c по лейкоцитарным показателям эндогенной интоксикации. Впервые показано, что под действием глюконатов марганца, меди и цинка происходит увеличение метаболической активности нейтрофилов в периферической крови мышей BALB/c, которое коррелирует с понижением показателей прогрессирования индуцированной миеломы Sp2/0 Ag14. Впервые выявлено корригирующее влияние глюконата марганца на поведенческие реакции мышей BALB/c с индуцированной миеломой Sp2/0 Ag14 на фоне стрессового расстройства.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, основаны на достаточном количестве экспериментальных исследований у мышей линии BALB/c, применении классических и современных методик, обоснованном использовании адекватных методов статистического анализа полученных данных.

Исследования проводились с использованием современных патофизиологических (экспериментальные модели), гистологических (морфологическое исследование опухолевого материала), иммунологических, биохимических (определение лейкоцитарных индексов, поглотительной и метаболической активности нейтрофилов, показателей компонента) методов.

Оценка и анализ полученных данных проведен с использованием непараметрических статистических методов и корреляционного анализа. При выполнении исследований диссертант следовал требованиям законодательства и рекомендаций по проведению экспериментов на животных.

Полученные Е.А. Киреевой результаты исследований свидетельствуют об успешном решении поставленных научных задач и обоснованности положений, выносимых на защиту. Выводы логически вытекают из полученных результатов и соответствуют им, открывая хорошие перспективы для дальнейших исследований.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Диссертационная работа Е.А. Киреевой имеет высокую ценность как с точки зрения понимания патогенеза неопластических процессов.

В частности, представленные в диссертационной работе результаты вносят значительный вклад в систему современных представлений о механизмах противоопухолевой активности 3d-металлов и индуцированную ими активацию клеточного иммунитета у мышей с экспериментальной миеломой. Проведенные исследования расширяют представления о механизмах противоопухолевого действия соединений 3d-металлов с глюконовой кислотой. Автором получен значительный объем новых сведений о стимулирующем действии глюконатов 3d-металлов на иммунную и нервную систему. Определены корреляционные взаимосвязи между показателями поглотительной и метаболической активности фагоцитов с показателями прогрессирования индуцированной миеломы у мышей. Результаты диссертационного исследования, безусловно, имеют важное практическое, поскольку создают предпосылки для дальнейшей разработки и внедрения новых лекарственных препаратов в терапии пациентов со злокачественными новообразованиями.

Оформление и содержание работы

Диссертация Е.А. Киреевой написана по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы, главы описания материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов и списка использованной литературы. Отличительной чертой описания результатов собственных исследований является размещение после каждого раздела материала частных выводов по этому разделу.

Работа изложена на 174 страницах компьютерного текста, включает 9 таблиц и 55 рисунков, содержит патогенетическую схему. Список литературы включает 282 источника, в том числе 76 отечественных и 206 иностранных.

Введение содержит обоснование актуальности темы исследования с характеристикой степени ее разработанности, формулировку цели и задач исследования, описание научной новизны, теоретической и практической значимости работы, здесь же формулируются основные положения, выносимые на защиту, приводятся сведения об апробации результатов исследования, личном вкладе соискателя.

Глава 1 – Обзор литературы – содержит анализ источников литературы о роли иммунной системы в элиминации неопластических клеток, о существующих методах терапевтического воздействия на иммунную систему. Особое внимание уделено иммуностропным и противоопухолевым свойствам 3d-металлов.

Глава 2 содержит описание объекта исследований, сформированных для решения задач исследования экспериментальных моделей, методов исследования и анализа полученных данных.

В главе 3 рассматриваются вопросы влияния глюконатов 3d-металлов на степень эндогенной интоксикации, вызванной химиопрепаратом циклофосфамидом, эффекты наиболее иммуностимулирующих глюконатов металлов (марганца, меди и цинка) на прогрессирование индуцированной

миеломы у линейных мышей BALB/c, а также показатели поглотительной и метаболической активности нейтрофилов. Исследуется корреляционная зависимость между показателями прогрессирования миеломы и фагоцитарной активности, и оценивается влияние глюконата марганца на поведенческие реакции животных, которые, как известно, косвенно отражают состояние центральной нервной системы.

Заключение обобщает основные результаты диссертационного исследования и завершается построением патогенетической схемы, которая отражает, исходя из проведенных исследований, возможные механизмы действия глюконатов 3d-металлов на торможение индуцированной миеломы Sp2/0 Ag14 у мышей BALB/c.

Выводы в целом соответствуют задачам исследования.

Диссертация хорошо оформлена, многочисленные результаты исследований расположены в логической последовательности, что значительно облегчает восприятие текста.

Несмотря на общую положительную оценку диссертационного исследования Е.А. Киреевой, при знакомстве с диссертацией возникло несколько вопросов и замечаний.

1. На основании каких данных Вами был использован термин «эндогенная интоксикация»?
2. Соли металлов с глюконовой кислотой известны более 100 лет, они входят в состав минеральных комплексов, витаминных препаратов. В чем принципиальная разница между солями 3d-металлов, которые Вы исследовали, с «традиционными» глюконатами?
3. Как соотносятся иммуномодулирующие эффекты глюконатов 3d-металлов с уже известными препаратами? Чем отличаются глюконаты 3d-металлов от обычных солей?

Среди замечаний хотелось бы отметить следующие:

1. Некоторая перегруженность главы 3 «Результаты собственных исследований и их обсуждение» большим количеством рисунков, которые можно было бы заменить описательной частью.

2. В работе имеются стилистические неточности, пунктуационные ошибки.

3. Выбранные автором методы исследования, безусловно, адекватны поставленным в работе задачам. В то же время хотелось бы услышать аргументированные доводы автора о предпочтительном выборе именно этих, а не других методов оценки иммуностимулирующего и опухольингибирующего действия глюконатов 3d-металлов.

Связь темы исследования с планами научных учреждений и соответствующих отраслей науки

Диссертационное исследование Е.А. Киреевой выполнено в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования №АААА-А20-120012090027-6, продолжает серию исследований научного направления: «Биохимия иммунного надзора при онкологических заболеваниях, поиск путей коррекции» (руководитель – О.А. Князева).

Рекомендации по использованию результатов диссертационного исследования

Основные положения диссертации внедрены в научные исследования и учебный процесс на кафедре факультетской терапии Башкирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации и кафедре общей и клинической патофизиологии Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского.

Полнота изложения результатов диссертационного исследования в научных докладах и публикациях

Результаты диссертационного исследования Е.А. Киреевой доложены на четырех Всероссийских научных конференциях с международным участием, двух объединенных научных форумах съездов физиологов и биохимиков, трех международных научных конференциях.

Полученные результаты опубликованы в 17 научных работах, в том числе 4 статьи в журналах, входящих в перечень ВАК для публикации основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата и доктора наук, из которых одна статья в журнале, входящем в базу Scopus.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации составлен в соответствии с основными требованиями ВАК РФ и отражает основные результаты, полученные в диссертационном исследовании, что позволяет сделать заключение о завершенности научного исследования.

Заключение

Диссертация Киреевой Елены Альфредовны «Исследование механизмов действия глюконатов 3d-металлов на модели индуцированной миеломы Sp2/0 Ag14 у мышей BALB/c», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология, является научной квалификационной работой, в которой содержится решение научно-практической задачи исследования механизмов ингибирующего действия глюконатов 3d-металлов на индуцированную миелому Sp2/0 Ag14 у мышей линии BALB/c.

По своей актуальности, научной новизне, практическому значению, глубине и объему проведенных исследований, а также достоверности полученных результатов, диссертация Киреевой Е.А. соответствует

требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 года, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Киреева Е. А. заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.3.3. Патологическая физиология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры общей патологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, протокол № 02/23 от 10 февраля 2023 г.

Заведующий кафедрой общей патологии
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

 С.В. Бойчук

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 420012, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49
Тел. 8(843)236-06-52; 8(843)236-06-93
E-mail: rector@kgmu.kcn.ru
E-mail: ilshat64@mail.ru



«16» 02 2023 г.

Подпись д.м.н., профессор
С.В. Бойчук заверяю.
Учёный секретарь Учёного Совета ФГБОУ
ВО Казанский ГМУ Минздрава России,
д.м.н. И.Г. Мустафин
« 16 » 02 2023 г.