

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России Котиевой Инги Мовлиевны на диссертацию Киреевой Елены Альфредовны на тему: «Исследование механизмов действия глюконатов 3d-металлов на модели индуцированной миеломы Sp2/0 Ag14 у мышей BALB/c», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. - Патологическая физиология (медицинские науки)

### **Актуальность темы диссертационного исследования**

Проблема исследования эффектов соединений, обладающих наряду с иммуномодулирующими противоопухолевыми свойствами, в настоящее время стоит наиболее остро, т.к. в современном мире онкологические заболевания являются одной из главных причин смертности. В этом отношении 3d-металлы имеют большие перспективы, поскольку играют важную роль в регуляции иммунной системы, процессах онкогенеза, апоптоза, иммуногенеза, иммунопатологических процессов и способны оказывать подавляющее действие на развитие злокачественных опухолей. Исследование препаратов на основе металлов в качестве противоопухолевых, противовоспалительных, противодиабетических или противомикробных средств является перспективным направлением в области патофизиологии, иммунологии, биохимии и других медицинских и биологических наук.

В последние годы использование в терапии неопластических процессов соединений переходных металлов находит все большее применение, однако имеющиеся в литературе данные о механизмах их действия неоднозначны и изучены недостаточно.

В представленной работе диссертантом проведено экспериментальное исследование на линейных мышах BALB/c с индуцированной миеломой Sp2/0 Ag14 эффектов соединений 3d-металлов с глюконовой кислотой на показатели прогрессии опухоли, иммунитета и поведенческие реакции с целью выяснения механизмов их действия, поэтому диссертационное исследование Киреевой Е.А., безусловно, является актуальным.

## **Научная новизна результатов исследования, выводов и рекомендаций**

Результаты, полученные в диссертационной работе, а также выводы, сформулированные диссертантом, обладают необходимой степенью научной новизны. Автором впервые показаны иммуномодулирующие эффекты глюконатов 3d-металлов на лейкоцитарные показатели эндогенной интоксикации у мышей. Впервые установлено опухольингибирующее действие глюконатов марганца, меди и цинка на индуцированную у линейных мышей BALB/c миелому Sp2/0 Ag14. Впервые выявлена корреляционная зависимость между повышением фагоцитарной активности нейтрофилов и снижением развития индуцированной миеломы у мышей в результате введения им глюконатов марганца, меди и цинка. Впервые установлено корригирующее влияние глюконата марганца на поведенческие реакции мышей линии BALB/c с индуцированной миеломой Sp2/0 Ag14 при стрессовом расстройстве.

Дизайн исследования, тщательный анализ, статистическая обработка и объём проведённых исследований, использованные методы дают основание считать полученные в диссертации результаты и сделанные на их основании выводы достоверными.

Основные положения и результаты исследования доложены и обсуждены на российских и международных научных конференциях. По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, в том числе 4 в научных журналах, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций.

## **Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Для реализации цели исследования автором сформулированы и успешно решены ряд научных задач. Работа является самостоятельным научным исследованием, проведенным на достаточном объёме материала с использованием классических и современных патофизиологических, иммунологических, морфологических и биохимических методов и

аппаратуры. Результаты исследований тщательно статистически обработаны с использованием пакета прикладных программ. Научные положения и выводы определены результатами исследования, соответствуют содержанию работы, поставленной цели и задачам. Использованные в диссертации три экспериментальные модели (индуцированной миеломы, иммуносупрессии и стрессового расстройства) и методы исследования базируются на известных и проверяемых фактах. Внедрение результатов в практику показывает перспективность дальнейших исследований.

Все сказанное убеждает в обоснованности научных положений и выводов, представленных в данной работе.

### **Структура диссертации и ее содержание**

Диссертация изложена на 174 страницах компьютерного текста, содержит 9 таблиц и 55 рисунков. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и обсуждения, заключения, выводов, списка сокращений и литературы. Список литературы включает 284 источника, из которых 206 иностранных.

Введение изложено в традиционном стиле. Автор освещает актуальность темы, формулирует цель и задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту, представляет научную новизну, теоретическую и практическую значимость, степень достоверности, апробации результатов исследования, а также личный вклад автора в выполнении работы, внедрение, публикации, объем и структуру диссертации.

Первая глава – обзор литературы – изложена на 28 страницах, в котором подробно представлен анализ работ по исследованию взаимодействия иммунной системы и злокачественной опухоли, влияния отдельных составляющих иммунитета, стресса, терапии, иммуностропных и противоопухолевых свойств соединений 3d-металлов. Обзор написан достаточно полно, выверен и свидетельствует о глубоком уровне знаний

диссертанта о предмете исследования.

В главе «Материалы и методы исследования», изложенной на 23 страницах, приведены данные об экспериментальном моделировании миеломы, иммуносупрессии и стрессового расстройства у мышей, дозах введения глюконатов 3d-металлов и препаратов сравнения, методах получения биологического материала, методах исследования реактивности иммунной системы, фагоцитарной активности нейтрофилов, поведенческих реакций мышей, морфологического исследования органов и опухолевых образований. Эксперименты выполнены на половозрелых молодых самцах мышей линии BALB/c, доказательность полученных данных обеспечена достаточно большой выборкой животных и адекватной статистической обработкой. Комплекс использованных методов исследования вполне информативен.

Третья глава «Результаты собственных исследований и их обсуждение» изложена на 73 страницах, состоит из 5 подглав, первая из которых посвящена оценке влияния глюконатов 3d-металлов на уровень гидролиза C3 компонента комплемента в сыворотке крови мышей с индуцированной миеломой Sp2/0 Ag14 при сопоставлении с результатами, полученными в крови больных с лимфопролиферативными заболеваниями.

Вторая подглава посвящена оценке влияния исследуемых соединений на реактивность иммунной системы у мышей BALB/c по лейкоцитарным показателям эндогенной интоксикации.

В третьей подглаве рассматривается влияние наиболее иммунореактивных глюконатов 3d-металлов (марганца, меди и цинка) на опухолевую прогрессию и морфологические изменения в тканях мышей с индуцированной миеломой. В четвертой подглаве рассматривается влияние глюконатов марганца, меди и цинка на поглотительную и метаболическую активность нейтрофилов, и исследуется корреляционная зависимость с показателями прогрессии миеломы. Пятая подглава посвящена оценке влияния глюконата марганца на поведенческие реакции мышей с

индуцированной миеломой на фоне стрессового расстройства.

Результаты исследований позволили автору прийти к заключению о противоопухолевом действии глюконатов марганца, меди и цинка, механизм которого реализуется за счет их иммуномодулирующих свойств, а для глюконата марганца также путем стабилизирующего воздействия на нейроиммунную ось.

В заключении диссертант приводит обобщение результатов выполненного исследования, основные положения которого отражены на патогенетической схеме механизмов действия глюконатов 3d-металлов на торможение индуцированной миеломы Sp2/0 Ag14 у мышей BALB/c.

Выводы вытекают из сущности исследования, отражают основные результаты, объективны и соответствуют цели и задачам работы.

Список литературы составлен в соответствии с требованиями ГОСТ.

Автореферат и опубликованные статьи отображают основное содержание диссертации.

#### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Диссертационная работа Киреевой Е.А. представляет интерес с точки зрения профилактики неопластических заболеваний, для первичной профилактики, т.е., предупреждения воздействия канцерогенов, и для вторичной, когда диагностированы предраковые состояния, а также для предупреждения рецидивов опухоли у излеченных онкологических больных. Она основана на экспериментальном материале и носит фундаментальный характер. Проведённые исследования позволили пополнить знания о механизмах противоопухолевого действия глюконатов 3d-металлов, показали возможность подавления развития опухоли с помощью терапии глюконатами марганца, меди и цинка.

Полученные диссертантом результаты могут служить основой для использования соединений 3d-металлов в терапии злокачественных новообразований.

Результаты работы Е.А. Киреевой внедрены также в учебный процесс и

научно-исследовательскую работу кафедры факультетской терапии Башкирского государственного медицинского университета и кафедры общей и клинической патофизиологии Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского.

В целом работа заслуживает положительной оценки. Однако в качестве замечаний можно отметить ряд неудачных выражений, опечатки и отдельные ошибки в тексте. Основная концепция работы, положения, выносимые на защиту, а также полученные фактические данные не вызывают принципиальных возражений. При этом в порядке дискуссии хотелось бы уточнить некоторые вопросы:

1) Чем был обусловлен выбор показателей прогрессирования индуцированной миеломы у мышей?

2) Почему в качестве лиганда 3d-металлов была выбрана глюконовая кислота?

3) Каковы механизмы противоопухолевого действия глюконатов 3d-металлов?

**Заключение о соответствии диссертации требованиям, установленным  
Положением о присуждении ученых степеней**

Диссертационная работа Киреевой Елены Альфредовны на тему: «Исследование механизмов действия глюконатов 3d-металлов на модели индуцированной миеломы Sp2/0 Ag14 у мышей BALB/c», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология, является законченной научно-квалификационной работой, содержит решение актуальной и важной для патологической физиологии научной задачи исследования противоопухолевых механизмов глюконатов 3d-металлов на модели индуцированной миеломы у мышей линии BALB/c.

**Заключение**

Диссертация Киреевой Елены Альфредовны на тему: «Исследование механизмов действия глюконатов 3d-металлов на модели индуцированной

миеломы Sp2/0 Ag14 у мышей BALB/с», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научно-практической задачи исследования механизмов действия глюконатов 3d-металлов на модели индуцированной миеломы Sp2/0 Ag14 у мышей линии BALB/с.

По своей актуальности, научной новизне, практическому значению, глубине и объему проведенных исследований, а также достоверности полученных результатов диссертация Киреевой Елены Альфредовны соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г №842 (ред. от 26.09.2022г. №1690), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, Киреева Елена Альфредовна заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология.

Доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

Котиева Инга Мовлиевна  
«14» февраля 2023 г.

Подпись И.М. Котиевой заверяю  
Ученый секретарь ученого совета  
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России  
д.м.н., доцент



Н.Г. Сапронова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Ростгму Минздрава России). 344022, Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, д. 29, Телефон: +7(863)250-42-00, e-mail: [okt@rostgmu.ru](mailto:okt@rostgmu.ru); оф.сайт: [rostgmu.ru](http://rostgmu.ru).