

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора биологических наук, профессора, заведующего лабораторией перспективных исследований молекулярных механизмов стресса высшей медико-биологической школы ФГАОУ ВО "ЮУрГУ (НИУ)" Цейликмана Вадима Эдуардовича 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

Диссертационная работа Киреевой Е.А. «Исследование механизмов действия глюконатов 3d-металлов на модели индуцированной миеломы Sp2/0 Ag14 у мышей BALB/c» выполнена в Институте «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Минздрава России и Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Работа посвящена изучению эффектов соединений 3d-металлов (Mn, Fe, Co, Cu, Zn) с глюконовой кислотой на иммунную систему и поведенческие реакции мышей линии BALB/c с моделированной миеломой с целью выяснения механизмов их противоопухолевого действия.

Сочетание классических методов противоопухолевой терапии с введением иммуностропных препаратов, к которым также относятся и соединения физиологически активных элементов – 3d-металлов, является перспективным методом лечения онкологических заболеваний, поскольку приносит пациентам значительные улучшения выживаемости и качества жизни. Поэтому исследование механизмов действия соединений 3d-металлов

с глюконовой кислотой, снижающей их токсичность и повышающей биодоступность, на модели миеломы у мышей, является актуальной задачей, и диссертационная работа Киреевой Е.А. может быть квалифицирована как актуальная.

Научная новизна результатов исследования, выводов и рекомендаций

Полученные автором диссертационной работы результаты отличаются существенной новизной.

В данной работе впервые показано ингибирующее действие глюконатов марганца, меди и цинка на миелому Sp2/0 Ag14, индуцированную у мышей линии BALB/c.

Впервые исследованы иммуномодулирующие свойства глюконатов 3d-металлов у мышей BALB/c по лейкоцитарным показателям эндогенной интоксикации.

Впервые показано, что под действием глюконатов марганца, меди и цинка происходит повышение фагоцитарной активности нейтрофилов в периферической крови мышей BALB/c, которое коррелирует со снижением показателей прогрессирования миеломы Sp2/0 Ag14.

В работе впервые показано корректирующее влияние глюконата марганца на поведенческие реакции мышей BALB/c с индуцированной миеломой Sp2/0 Ag14 на фоне экспериментального стрессового расстройства.

Научная новизна исследования подтверждена также публикациями в рецензируемых изданиях. По материалам диссертации опубликовано 17 научных работ, отражающих основные результаты, научные положения и выводы. Из них 4 статьи в специализированных рецензируемых научных журналах, входящих в перечень ВАК Российской Федерации, одна из которых в журнале, индексируемом в международной наукометрической базе Scopus; 6 статей в других рецензируемых научных журналах и 7 публикаций в сборниках материалов научных конференций.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертационном исследовании Киреевой Е.А., основаны на достаточном количестве поэтапных исследований с тремя экспериментальными моделями (индуцированной миеломы, иммуносупрессии и стрессового расстройства), достаточном количестве оптимально выбранных методик исследования образцов крови, морфологического исследования органов и опухолевых образований у животных, а также использования адекватных методов статистической обработки результатов.

Достоверность полученных данных обеспечивается глубоким анализом представленных в работе материалов, анализом научных публикаций российских и зарубежных авторов по данной проблеме, исследованием материалов, отражающих практические результаты в области патологической физиологии, иммунологии, морфологии и биохимии.

Экспериментальное исследование выполнено на базе вивария ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет», оснащенного современным оборудованием и при методическом участии специалистов по работе с лабораторными грызунами на достаточной выборке животных с использованием комплекса валидированных методик.

Морфологические исследования выполнены на базе вивария кафедры общей и клинической патофизиологии и Центральной научно-исследовательской лаборатории Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», имеющих разрешение для данного вида медицинских исследований и при методическом участии специалистов, имеющих большой клинический опыт.

Полученные автором результаты свидетельствуют о полном решении поставленных задач и обоснованности положений, выносимых на защиту. Выводы логически вытекают из полученных результатов и соответствуют им. Практические рекомендации и внедрение результатов в практику

открывает перспективы для дальнейших исследований.

Структура диссертации и ее содержание

Диссертационная работа структурирована классически, содержит введение, обзор литературы, главу о материалах и методах исследования, главу с результатами собственных исследований и их обсуждения, состоящую из пяти подглав, заключения – анализа и обобщения результатов, выводов и списка литературы, содержащего 282 источника. Работа изложена на 174 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 9 таблицами, 7 диаграммами, 13 блок-схемами, и 34 микрофотографиями.

Во введении актуализирована тема диссертационной работы, описаны все необходимые данные об исследовании, его ключевых результатах, их апробации, публикации в профильных изданиях и вкладе автора в работу.

В первой главе автор актуализирует значение иммунной системы в элиминации неопластических клеток, выделяя роль нейтрофилов и компонентов комплемента, рассматривает влияние стресса в развитии злокачественных новообразований, а также терапии неопластических образований с помощью воздействия на иммунную систему. Особое внимание автором акцентируется на иммуотропных и противоопухолевых свойствах 3d-металлов.

Вторая глава посвящена тщательно разработанному и прописанному поэтапно дизайну исследования. Указаны основные части экспериментального раздела работы с подробным описанием физиологических, иммунологических, морфологических, биохимических методик, а также методов математической обработки полученных результатов.

В третьей главе автор наглядно демонстрирует исследование влияния глюконатов 3d-металлов на оценочные критерии системы комплемента в сыворотке крови мышей с индуцированной миеломой, на реактивность иммунной системы по лейкоцитарным показателям эндогенной

интоксикации. Рассматривает эффекты глюконатов 3d-металлов на опухолевую прогрессию и морфологические изменения в тканях, на поглотительную и метаболическую активность нейтрофилов, на поведенческие реакции мышей на фоне моделированного стрессового расстройства.

В заключении автор кратко повторяет полученные результаты, анализирует наиболее важные итоги исследования, объясняет полученные факты и обосновывает выводы. Существенный научный интерес представляет приводимая здесь патогенетическая схема механизмов действия глюконатов 3d-металлов на торможение индуцированной миеломы Sp2/0 Ag14 у линейных мышей BALB/c.

Диссертация заканчивается пятью выводами, целиком основанными на фактических данных, полученных автором. Выводы диссертационного исследования отображают цель и задачи работы, аргументированы, логично вытекают из полученных результатов. Задачи, сформулированные диссертантом, решены, цель исследования достигнута.

Работа написана хорошим литературным языком, стиль изложения четкий и ясный.

Результаты исследования изложены в автореферате, который оформлен в традиционном стиле и достаточно полно отражает содержание, основные положения и выводы работы.

Следует подчеркнуть, что все разделы хорошо иллюстрированы. К рисункам и диаграммам имеются детальные подписи, не оставляющие сомнений в правильности авторских интерпретаций и выводов.

Диссертация хорошо оформлена, многочисленные результаты исследований представлены в структурированных таблицах с логичным распределением цифровых данных и указанием статистически значимых отличий между группами сравнения, проиллюстрирована блок-схемами, рисунками, микрофотографиями, что значительно облегчает восприятие материала. Текст логичный, краткий, без повторов иллюстраций, уместны

обобщения и ссылки на результаты других этапов работы и других исследователей.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Получены новые данные, характеризующие механизмы действия глюконатов марганца, меди и цинка на индуцированную миелому Sp2/0 Ag14 у линейных мышей BALB/c.

Показана возможность ингибирования индуцированной миеломы Sp2/0 Ag14 у мышей BALB/c с помощью перорального введения глюконатов марганца, меди и цинка.

Обнаружена корреляционная зависимость между повышением метаболической активности нейтрофилов и снижением показателей прогрессирования миеломы, что может быть одним из механизмов ингибирующего действия глюконатов 3d-металлов на индуцированную миелому Sp2/0 Ag14 у мышей BALB/c.

Установлено корригирующее действие глюконата марганца на поведенческие реакции мышей BALB/c с индуцированной миеломой Sp2/0 Ag14 на фоне стрессового расстройства.

Полученные в диссертационной работе результаты могут быть использованы для продолжения исследований эффектов соединений 3d-металлов, а также в лечебно-профилактической терапии неопластических процессов.

Результаты работы внедрены в учебный процесс и научно-исследовательскую работу кафедры факультетской терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и кафедры общей и клинической патофизиологии Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский

федеральный университет имени В.И. Вернадского».

При общей положительной оценке диссертационной работы следует указать, что в процессе изучения диссертационного исследования, к автору появился ряд вопросов и замечаний.

В тексте работы встречаются стилистические и орфографические ошибки, неудачные выражения. Также, на мой взгляд, табличные данные о содержании СЗ компонента комплемента и его производной гидролизной формы можно было бы для облегчения восприятия материала представить в виде графиков.

Перечисленные замечания не носят принципиального характера и не умаляют ценности проведенного исследования.

При прочтении работы возникло несколько вопросов:

1. Почему для оценки реактивности иммунной системы Вы выбрали определение лейкоцитарных индексов?
2. Чем отличаются глюконаты 3d-металлов от глюконата кальция - самого известного из глюконатов металлов?
3. Объясните, почему на основании стимуляции глюконатами металлов фагоцитирующей активности нейтрофилов Вы делаете вывод о механизме их противоопухолевого действия?

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, представляет собой законченное научное исследование, являющееся актуальной, самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой поставлена и успешно решена важная для патофизиологии задача изучения механизмов действия глюконатов 3d-

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)» (ФГАОУ ВО "ЮУрГУ (НИУ)". 454080, Российская Федерация, Уральский федеральный округ, Челябинская область, г. Челябинск, проспект В.И. Ленина, д. 76, Телефон: + 7 (351) 267-99-00, e-mail: info@susu.ru