

## ОТЗЫВ

официального оппонента начальника научно-исследовательского отдела (медико-биологических исследований) научно-исследовательского центра Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации доктора медицинских наук Глушакова Руслана Ивановича на диссертацию **Додоховой Маргариты Авдеевны «Патогенетические механизмы влияния гибридных оловоорганических соединений на рост и развитие злокачественных новообразований»**, представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология и 1.5.4. Биохимия

### **Актуальность диссертационной работы**

Злокачественные новообразования (ЗНО) некоторых топических локализаций не соответствуют требованиям популяционного скрининга: в настоящее время не существует методов скрининга и/или ранней диагностики, что формирует высокий удельный вес первично диссеминированных вариантов течения заболевания. В то же время результаты лечения по некоторым видам ЗНО при сочетании абсолютно всех доступных методов лечения остаются неудовлетворительными, так как некоторые ЗНО являются первично резистентными к существующей цитостатической противоопухолевой терапии или ввиду феномена опухолевой гетерогенности и эволюционирования наиболее агрессивных клонов приобретают рефрактерность к действию лекарственных препаратов.

Несмотря на динамично развивающиеся технологии получения и синтеза моноклональных антител, в результате чего клиническая онкология обогатилась десятками таргетных препаратов, остается проблема дефицита цитостатиков, устранение которой расширило бы возможности противоопухолевой лекарственной терапии. Диссертационное исследование Додоховой М.А. посвящено одной из самых насущных проблем онкологии - поиску и расширению арсенала химиотерапевтических средств, обладающих

противоопухолевым эффектом с предсказуемой системной и/или органоспецифичной токсичностью.

В последние годы наблюдается интенсификация работ по созданию и доклиническому тестированию лекарственных препаратов на основе органических соединений металлов как альтернатива алкилирующим агентам на основе платины, при этом особая перспективность отмечается у противоопухолевых лекарственных средств на основе оловоорганических соединений. Результаты исследований на клеточных модельных системах позволили сделать вывод о выраженном цитотоксическом потенциале соединений олова и целесообразности их дальнейших исследований с целью поиска кандидатов в лекарственные средства для лечения ЗНО. Противоопухолевое действие органических производных олова на моделях опухолевого роста *in vivo* крайне скудно представлена в научной литературе. Комплексное исследование фармакологической активности гибридных оловоорганических соединений, содержащих фрагмент 2,6-ди-трет-бутилфенола, на моделях ЗНО *in vivo* не проводилось, данные по механизму действия данной группы соединений являются неоднозначными, так как авторы используют различные методологические подходы и не имеют единого дизайна исследований. В связи с вышеизложенным диссертационная работа Додоховой Маргариты Авдеевны является актуальной и реализует одну из основных задач фундаментальных исследований для экспериментальной и клинической составляющей медицинской науки – поиск новых отечественных противоопухолевых агентов для терапии ЗНО.

#### **Научная новизна исследования и практическая значимость**

Результаты, описанные в диссертационной работе Додоховой М.А., а также научные положения, выносимые на защиту, практические рекомендации и выводы отличаются существенной научной новизной, а также теоретической и практической значимостью.

В исследовании произведена колоссальная работа по комплексной оценке перспективности разработки инновационного класса гибридных оловоорганических соединений, содержащих фрагмент 2,6-

дитретбутилфенола, в лекарственной терапии злокачественных неоплазий *in vivo*. На основании результатов по определению токсичности, собственно противоопухолевой и антиметастатической активности в монорежиме и в составе комбинированной терапии со стандартным цитостатиком цисплатином, состояния митохондриального гомеостаза и про/антиоксидантного статуса гепатоцитов и клеток первичного опухолевого узла на разных стадиях развития опухолевого процесса описана патогенетическая схема дозозависимой инверсивной эффективности гибридных оловоорганических соединений. На фундаментальный характер работы указывает глубокий анализ и сопоставление данных различных экспериментальных серий. Создание авторского универсального алгоритма скринингового исследования соединений с предполагаемым противоопухолевым действием, несомненно, придает работе актуальность в прикладном практическом аспекте для доклинических исследований широкого спектра перспективных кандидатов в противоопухолевые лекарственные средства.

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

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций определена достаточным объемом экспериментальных наблюдений, хорошо спланированным дизайном исследования, выбором двух видов животных, универсальных моделей перевиваемых опухолей со спонтанным метастазированием – меланомы B16 и эпидермоидной карциномы легких M.Lewis мышей. Для исследований использовался широкий спектр методов, интерпретация которых позволила раскрыть смысловые патогенетические связи с полученными результатами. Работа воспринимается как комплексное научное произведение и отвечает на многие вопросы в смежных направлениях, например, в экспериментальной онкологии и фармакологии.

### **Общая характеристика работы.**

Диссертация выполнена в классической манере, , содержит стандартный набор глав: введение, обзор литературы, материалы и методы проведенного исследования, четыре главы собственных результатов, отражающие полученные в работе данные и их обсуждение, завершается заключением, выводами, практическими рекомендациями, списком литературы и приложениями. Диссертация изложена на 295 страницах машинописного текста, проиллюстрирована 61 таблицей и 77 рисунками. Библиографическое описание представлено 355 литературными источниками: 133 отечественными и 222 зарубежными.

Введение содержит все необходимые разделы: актуальность темы, научная новизна и практическая значимость исследования, цель, задачи, материалы и методы, которые охарактеризованы с точки зрения практического смысла их использования для решения поставленных задач. Изложены основные положения, выносимые на защиту работы, отражены публикации и представление результатов на научных мероприятиях.

Обзор литературы построен как комплексный блок, содержит аналитические данные о антипролиферативной, противоопухолевой и антиметастатической активности описанных в литературе органических и комплексных соединений олова с различными лигандными группировками, роли про/антиоксидантных агентов в развитии опухолевого процесса и химиотерапевтической практике; а также перспективам использования гибридных оловоорганических соединений в качестве кандидатов в противоопухолевые средства.

Методология исследования отражает логичный дизайн исследования. Подробно описаны методы, позволяющие воспроизвести результаты, с описанием методик, протоколов и реагентов. Отдельное внимание уделено описанию методов перевивки опухолевых клеток определения фармакологической противоопухолевой и антиметастатической активности, как важных составляющих объективности полученных результатов.

Полученные результаты логично и последовательно изложены в четырех главах, содержащих взаимосвязанные разделы работы.

Третья глава содержит результаты исследования смоделированного острого токсического процесса при введении максимально переносимых доз тестируемых гибридных оловоорганических соединений.

Четвертая глава посвящена изучению собственно противоопухолевой и антиметастатической активности в монорежиме введения и в составе комбинированной терапии с цисплатином.

Пятая глава содержит подробное описание авторской методики универсального алгоритма скринингового исследования соединений с предполагаемым противоопухолевым действием.

В шестой главе приведены результаты изменения митохондриального гомеостаза и про/антиоксидантного статуса гепатоцитов и клеток первичного опухолевого узла на разных стадиях развития опухолевого процесса с описанием патогенетической схемы дозозависимой инверсивной эффективности гибридных оловоорганических соединений.

Обсуждение полученных результатов в седьмой главе произведено достаточно полно, использован широкий спектр тематической литературы.

Работа сделана добротнo, экспериментальная часть тщательно спланирована и отличается подробным описанием, однако при знакомстве с диссертацией возникает ряд вопросов, на которые в качестве научной дискуссии хотелось бы получить ответы у диссертанта, как ученого, глубоко погруженного в данное научное направление:

1. Почему из вариантов цитостатиков, рекомендованных в Руководствах по доклиническому изучению лекарственных препаратов, выбран именно цисплатин?
2. Возможна ли экстраполяция полученных Вами результатов и практических рекомендаций при доклинических исследованиях элементоорганических субстанций на основе атомов других металлов?
3. Возможно ли, на Ваш взгляд, создать *in vitro* трехмерную модель опухоли из линии клеток и, если возможно, заменит ли данная модель экспериментальные исследования с перевиваемой опухолью?
4. По данным научной литературы не всеми авторами разделяется цитостатический и антиметастатические эффекты. Если условно можно

разделить опухолевую пролиферацию, неоангиогенез и изменение миграционного потенциала опухолевых клеток то, на какой из данных патогенетических звеньев опухолевой прогрессии больше всего влияют исследуемые в Вашей работе противоопухолевые агенты?

5. Исследование противоопухолевой активности гибридных оловоорганических соединений, оценка и интерпретация результатов выполнена в рамках стохастической теории опухолевой прогрессии. Как, на Ваш взгляд, можно интерпретировать представленные данные в рамках иерархической теории опухолевой прогрессии?

Приведенные вопросы не являются принципиальными и не противоречат общей положительной оценке диссертационной работы Додоховой М.А. , а лишь способствуют более глубокому осмыслению проблемы при планировании дальнейших исследований.

### Заключение

Диссертация Додоховой Маргариты Авдеевны является законченной научно-квалификационной работой, посвященной комплексному изучению *in vivo* инновационных агентов, обладающих противоопухолевым и антиметастатическим эффектом, в ряду новых гибридных оловоорганических соединений, содержащих фрагмент 2,6-ди-трет-бутилфенола. Совокупность теоретических положений и предлагаемых методологических подходов, разработанных автором в результате выполнения диссертационной работы, можно квалифицировать как новое научное достижение в патологической физиологии, биохимии и экспериментальной онкологии, которое вносит существенный вклад в решение актуальной проблемы разработки новых противоопухолевых лекарственных средств.

Диссертационная работа Додоховой Маргариты Авдеевны «Патогенетические механизмы влияния гибридных оловоорганических соединений на рост и развитие злокачественных новообразований» полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842

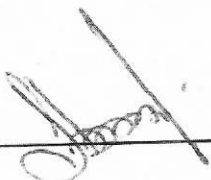
от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. №335, от 20 марта 2021 г. №426, от 11 сентября 2021 г. №1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.3.3. Патологическая физиология; 1.5.4. Биохимия.

**Официальный оппонент:**

Начальник научно-исследовательского отдела (медико-биологических исследований) Научно-исследовательского центра Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

12 мая 2023 г.

доктор медицинских наук \_\_\_\_\_



Глушаков Руслан Иванович

*Подпись заверяю*

*Врио нач. отд. ИРЦ ВМПА*

*ИР-к №*

*И. Митин*



Глушаков Руслан Иванович, доктор медицинских наук (14.03.03 – патологическая физиология, 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология), начальник научно-исследовательского отдела (медико-биологических исследований) научно-исследовательского центра Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, лит. В  
эл. почта: glushakoffruslan@yandex.ru, телефон +79218856147.