

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры фармакологии и клинической фармакологии с курсом фармацевтической технологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва» Сипрова Александра Владимировича 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 работы

Разработка новых отечественных лекарственных препаратов является одним из приоритетов стратегии развития современной медико-фармацевтической отрасли в России. Ключевые направления разработки оригинальных препаратов соответствуют мировым трендам и включают исследования в области лечения социально-значимых заболеваний, в том числе злокачественных новообразований. Несмотря на широкий арсенал известных противоопухолевых лекарственных средств, эффективность большинства из них ограничена избыточной токсичностью и развитием резистентности при курсовом введении, в связи с чем проблема оптимизации фармакотерапии злокачественных новообразований остается актуальной. На современном этапе развития фундаментальной медицины идёт активный поиск новых противоопухолевых агентов, среди которых особый интерес представляют элементоорганические соединения. Одним из весьма перспективных направлений исследований в этой области является изучение гибридных соединений на основе олова, проявивших выраженную антипролиферативную и противоопухолевую активность на различных моделях *in vitro* и *in vivo*, с потенциально меньшей токсичностью в отношении здоровых тканей.

Диссертационная работа Додоховой М.А. посвящена комплексному доклиническому изучению гибридных оловоорганических соединений в качестве перспективных кандидатов в противоопухолевые средства и

содержит авторские методологические подходы к доклиническому изучению соединений с противоопухолевым действием, что делает ее актуальной для широкого спектра специалистов в области экспериментальной фармакологии, патофизиологии и онкологии.

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

Обоснование актуальности темы диссертации определяется проведенным автором подробным анализом научной литературы и сопоставлением исследований по соответствующей тематике. Объем экспериментального материала (165 крыс и 508 мышей) и методы современной статистической обработки данных определяют достоверность полученных результатов. Выводы, научные положения, выносимые на защиту, и рекомендации основаны на полученных автором результатах, логичны, аргументированы и соответствуют цели и задачам исследования.

Таким образом, достаточное количество экспериментальных данных, применение методических подходов, соответствующих решаемым задачам, использование адекватных методов статистической обработки данных свидетельствуют о достоверности полученных результатов и обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций.

#### **Достоверность и новизна исследования, полученных результатов**

Экспериментальные исследования выполнены на двух видах животных: самках-крысах популяции Wistar (исследование острой токсичности) и самках-мышьях линии C57Bl/6 (изучение специфической эффективности). В работе использованы общепринятые модели перевиваемых опухолей мышей со спонтанным метастазированием – меланома B16 и карцинома легкого Lewis, полученные из банка опухолевых штаммов в РОНЦ им. Н.Н. Блохина.

Количество лабораторных животных и проведенных экспериментов, а также комплекс использованных современных методов исследования и статистической обработки данных отвечают поставленным задачам и требованиям получения репрезентативных результатов, что обуславливает достоверность сформулированных научных положений, выводов и рекомендаций.

Результаты, полученные в диссертационной работе, а также выводы, сформулированные диссертантом, обладают высокой степенью научной

новизны. Впервые проведено комплексное исследование по изучению токсичности, противоопухолевой и антиметастатической эффективности новых гибридных оловоорганических соединений с оценкой механизмов реализации их биологической активности.

Выявлен синергизм в развитии противоопухолевого и антиметастатического эффектов при комбинированном введении лидерных гибридных оловоорганических соединений и цисплатина на моделях перевиваемых опухолевых систем меланомы B16 и эпидермоидной карциномы легкого Lewis.

Изучены патогенетические механизмы цитотоксических изменений в тканях-мишенях при использовании максимально-переносимых и токсических доз гибридных оловоорганических соединений у экспериментальных животных.

Установлены различия в патогенетических механизмах реализации специфической эффективности гибридных оловоорганических соединений и их способности к возможному усилению диссеминации опухолевого процесса в зависимости от используемой дозы, определяющей смещение равновесия между про- и антиоксидантными фрагментами в молекуле исследуемых соединений.

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

Полученные в работе новые данные о противоопухолевой и антиметастатической эффективности гибридных оловоорганических соединений и возникающих под их влиянием патогенетических и биохимических изменениях в тканях-мишенях, позволяющие охарактеризовать взаимосвязи «структура-активность», «структура-токсичность», обогащают современную науку и открывают новые возможности для разработки путей повышения эффективности и снижения токсичности лекарственной терапии злокачественных опухолей.

Даны практическое обоснование и рекомендации в использовании нового методического подхода по упрощенному алгоритму скринингового исследования активности соединений с предполагаемым противоопухолевым действием.

## Общая характеристика работы

Диссертационная работа представлена в традиционном стиле и изложена на 295 страницах, содержит введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, четыре главы собственных результатов, отражающие полученные в работе данные и их обсуждение, и завершается выводами и практическими рекомендациями. Представлены список сокращений, список литературы, приложения. Диссертация проиллюстрирована 61 таблицей и 77 рисунками. Библиография представлена ссылками на 355 литературных источников (133 отечественных и 222 зарубежных).

Во введении автором убедительно обоснована актуальность выбранной темы диссертационной работы, четко сформулированы цель и задачи исследования, на которые в ходе работы даны убедительные ответы.

Обзор литературы посвящен анализу и сопоставлению структурных особенностей оловоорганических соединений с различными лигандными группировками со степенью проявления их антипролиферативной, противоопухолевой и антиметастатической активности и в целом перспективам использования гибридных оловоорганических соединений в качестве потенциальных противоопухолевых средств.

В главе «материалы и методы исследования» подробно описываются характеристика исследуемых соединений, экспериментов на животных и методы исследований. Объем и количество исследований позволили полностью решить поставленные задачи и достигнуть цели диссертационной работы. Методические подходы к решению поставленных задач соответствуют современным требованиям.

Третья глава представлена результатами оценки класса токсичности исследуемых гибридных оловоорганических соединений и их общетоксического, гепато-, кардио- и нефротоксического действия.

В четвертой главе представлены результаты исследования противоопухолевой и антиметастатической эффективности гибридных оловоорганических соединений в монорежиме и в комбинации с

цисплатином на моделях перевиваемых опухолей мышей меланомы B16 и карциномы легкого Lewis.

В пятой главе описываются этапы предлагаемой упрощенной методики скрининга фармакологической активности оловоорганических соединений с предполагаемым противоопухолевым действием.

Шестая глава посвящена изучению некоторых патогенетических механизмов противоопухолевого и антиметастатического действия лидерных гибридных оловоорганических соединений.

Седьмая глава содержит обсуждение полученных результатов с перспективой дальнейшей разработки противоопухолевых препаратов на основе гибридных оловоорганических производных.

Выводы отражают основные результаты исследования и в полной мере раскрывают поставленные перед автором задачи.

Практические рекомендации содержат необходимые сведения для реализации выводов диссертации.

Автореферат полностью отражает основные положения диссертации.

По теме диссертации опубликовано 35 научных работ, из них 10 – во включенных в Перечень рецензируемых или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования Scopus, Web of Science, 6 – в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. Получено 2 патента на изобретение. Результаты исследования и основные положения диссертационной работы были неоднократно представлены и обсуждены на научных конференциях и форумах всероссийского и международного уровней.

#### **Замечания и вопросы**

В целом работа заслуживает положительной оценки. В диссертации встречаются отдельные опечатки и неудачные стилистические обороты, не снижающие научной и практической значимости работы. Принципиальных замечаний по структуре диссертации, использованным материалам и методам, изложению полученных результатов и содержанию работы нет. При

этом в порядке дискуссии хотелось бы уточнить некоторые вопросы:

1. На чем основывался выбор доз исследуемых соединений и цисплатина при изучении их специфической эффективности и насколько сопоставимы эти дозы по эффективности?
2. Почему в работе не изучалась гематологическая токсичность исследуемых гибридных оловоорганических соединений как одно из наиболее частых осложнений противоопухолевой химиотерапии?
3. Почему при оценке противоопухолевой эффективности исследуемых соединений не использовалось прижизненное определение объема опухоли?
4. С чем на Ваш взгляд связан механизм морфологически подтвержденного цитотоксического, в частности, гепатотоксического действия соединения «Ме-3» при использовании его максимально переносимой дозы, если в нем действие про- и антиоксидантного фрагментов уравновешено и он не интенсифицирует процессы перекисного окисления липидов в печени?
5. Как на Ваш взгляд соотносится существенная активация перекисного окисления липидов и усиление апоптоза в первичном опухолевом узле карциномы легкого Льюис со стимуляцией роста опухоли на фоне больших доз исследуемых оловоорганических соединений?

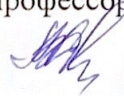
#### **Заключение**

Диссертация Додоховой Маргариты Авдеевны на тему: «Патогенетические механизмы влияния гибридных оловоорганических соединений на рост и развитие злокачественных новообразований», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки) и 1.5.4. Биохимия (медицинские науки) является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной проблемы по установлению механизмов влияния гибридных оловоорганических соединений на развитие злокачественного опухолевого процесса в рамках разработки новых отечественных лекарственных средств с противоопухолевой активностью, что имеет существенное значение для патофизиологии, биохимии и медицины в целом в области лечения онкологической патологии. По актуальности, новизне, теоретической и

научно-практической значимости и объему проведенных исследований диссертационная работа М.А. Додоховой полностью соответствует требованиям «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, М.А. Додохова, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология и 1.5.4. Биохимия.

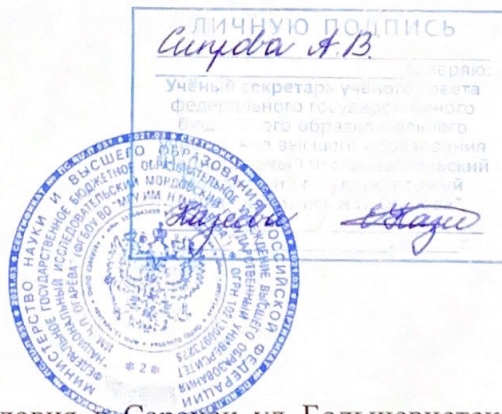
**Официальный оппонент:**

профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии  
с курсом фармацевтической технологии Федерального  
государственного бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Национальный исследовательский  
Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва»,  
доктор медицинских наук, профессор



Сипров Александр Владимирович

«28» 04 2023 г.



Адрес: 430005, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевистская, д. 68.  
Тел.: +7 (8342) 24-37-32; E-mail: mrsu@mrsu.ru