

УТВЕРЖДАЮ

ректор федерального  
государственного бюджетного  
образовательного учреждения  
высшего образования  
«Казанский государственный  
медицинский университет»

Министерства здравоохранения  
Российской Федерации,

доктор медицинских наук, профессор

А.С. Созинов

2024г.



### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научной и практической ценности диссертации

Алхусейн-Кулягиновой Маргариты Стефановны

на тему: «Патогенетические особенности влияния гибридных оловоорганических соединений в метрономном режиме введения на рост и развитие меланомы В16 (экспериментальное исследование)», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология

#### Актуальность темы исследования

Злокачественные новообразования в России являются социально значимой проблемой. Несмотря на широкий арсенал химиотерапевтических средств, актуальным является поиск и изучение новых соединений, обладающих противоопухолевым действием, а также разработка рациональных режимов их введения.

В настоящее время активно изучается в качестве кандидатов в противоопухолевые лекарственные средства множество субстанций, в состав молекул которых входит атом металла, особый интерес в этой связи

вызывают органические соединения олова. Оловоорганические соединения проявили себя как высокоэффективные антипролиферативные агенты *in vitro*.

Тема диссертационной работы Алхусейн-Кулягиновой Маргариты Стефановны «Патогенетические особенности влияния гибридных оловоорганических соединений в метрономном режиме введения на рост и развитие меланомы B16 (экспериментальное исследование)» рассматривает противоопухолевую и антиметастатическую активность лидерных гибридных оловоорганических соединений (Me-3 и Me-5) и цисплатина в метрономном режиме введения на модели меланомы B16 мышей линии C57Bl/6.

Метрономный режим позволяет снизить токсическое действие вводимых противоопухолевых агентов с сохранением его терапевтического эффекта. Такое преимущество над классическим способом позволит в перспективе использовать метрономное введение в паллиативной медицине.

Работа Маргариты Стефановны является фундаментальной основой для разработки метрономного режима введения инновационного класса гибридных оловоорганических соединений в качестве перспективных кандидатов в противоопухолевые лекарственные средства.

### **Научная новизна исследования**

Результаты, описанные в диссертационной работе Алхусейн-Кулягиновой М.С., а также научные положения, выносимые на защиту, практические рекомендации и выводы отличаются существенной научной новизной.

В рамках выполнения данной работы впервые исследована новая стратегия введения лидерных гибридных оловоорганических соединений, содержащих фрагмент 2,6-ди-трет-бутилфенола, в метрономном режиме применения на доклиническом этапе изучения; продемонстрирована целесообразность комбинированного введения цисплатина и лидерных гибридных оловоорганических соединений при химиотерапевтическом

лечении меланомы B16; установлено оптимальное соотношение компонентов комбинированного введения в зависимости от класса токсичности элементоорганического соединения; выявлено снижение интенсивности неоангиогенеза при введении лидерных гибридных оловоорганических соединений при химиотерапевтическом лечении меланомы B16 в метрономном режиме; описана патогенетическая схема реализации противоопухолевой и антиметастатической активности лидерных гибридных оловоорганических соединений в метрономном режиме введения, которая показывает, что основными механизмами действия является подавление патологического опухолевого неоангиогенеза и изменение про/антиоксидантного статуса опухолевой клетки.

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

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

Исследования проводились с использованием современных патофизиологических, фармакологических, токсикологических, морфологических и биохимических методов. При выполнении исследований диссертант следовал требованиям законодательства и рекомендаций по проведению экспериментов на животных.

Полученные Маргаритой Стефановной 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 широкие перспективы для дальнейших исследований.

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

Диссертационная работа имеет высокую ценность как с теоретической, так и практической точки зрения.

В частности, представленные в диссертационной работе результаты вносят значительный вклад в систему современных представлений о механизмах противоопухолевой и антиметастатической активности гибридных оловоорганических соединений, а также о некоторых закономерностях изменения общей и специфической токсичности в зависимости от режима введения; об изменении патогенетического воздействия на опухолевую клетку. Практические рекомендации являются универсальными и могут быть применимы к доклиническим исследованиям широкого спектра соединений с предполагаемым противоопухолевым действием.

Результаты диссертационного исследования создают предпосылки для дальнейшей разработки органических соединений на основе олова в качестве перспективных кандидатов в противоопухолевые лекарственные средства.

## **Оформление и содержание работы**

Диссертация Алхусейн-Кулягиновой М.С. написана по традиционному плану. Работа изложена на 130 страницах, содержит введение, обзор литературы, материалы и методы проведенного исследования, две главы собственных результатов, отражающие полученные в работе данные и их обсуждение, завершается выводами и практическими рекомендациями. Представлены список сокращений, список литературы, приложения. Диссертация проиллюстрирована 15 таблицами и 33 рисунками. Библиография представлена ссылками на 185 литературных источника (77 отечественных и 108 зарубежных).

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» посвящен двум основным разделам: неоангиогенез и метрономный режим введения противоопухолевых лекарственных средств в клинической и экспериментальной терапии злокачественных новообразований.

Глава 2 «Материалы и методы» содержит подробное описание химической структуры тестируемых соединений, проведения различных этапов экспериментальной части и используемых в работе методов исследования и анализа полученных данных.

Глава 3. «Исследование противоопухолевой и антиметастатической активности гибридных оловоорганических соединений и их комбинации с цисплатином в метрономном режиме введения» включает результаты введения тестируемых соединений в метрономном индивидуальном режиме в максимально эффективных для каждого соединения суммарных дозах, а также в метрономном комбинированном с цисплатином режиме.

В главе 4 «Патогенетические механизмы реализации противоопухолевой и антиметастатической активности гибридных оловоорганических соединений в метрономном режиме введения» поэтапно описаны результаты поискового морфологического и иммуногистохимического исследования патогенетических механизмов реализации противоопухолевой и антиметастатической активности тестируемых соединений, а также результаты их углубленного биохимического исследования.

Глава 5 «Обсуждение полученных результатов» построена по принципу обсуждения каждого положения, выносимого на защиту, что значительно облегчает восприятие текста.

Построение патогенетической схемы, которая отражает возможные механизмы действия гибридных оловоорганических соединений в

метрономном режиме введения имеет особенности, что обуславливает большой теоретический интерес для исследователей в области доклинических исследований соединений с предполагаемым противоопухолевым действием и про/антиоксидантной активностью.

Выводы в целом соответствуют задачам исследования. Диссертация хорошо оформлена, многочисленные результаты исследований расположены в логической последовательности.

Несмотря на общую положительную оценку диссертационного исследования Алхусейн-Кулягиновой М.С., при знакомстве с текстом работы возникло несколько вопросов и замечаний.

Среди замечаний хотелось бы отметить следующее: некоторая перегруженность таблиц 8 и 9 (Результаты балльной оценки общего состояния экспериментальных животных при классическом и метрономном введении ГОС-Sn (IV)) числовыми данными, которые можно было бы заменить описательной частью.

#### **Рекомендации по использованию результатов диссертационного исследования**

Материалы диссертационного исследования внедрены в учебный процесс кафедр патологической физиологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, патологической анатомии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, общей и клинической биохимии №1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

#### **Полнота изложения результатов диссертационного исследования в научных докладах и публикациях**

Материалы и основные положения диссертации представлены на VII Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи 2021» (Санкт-Петербург, 2021); VI Всероссийской Конференции по молекулярной онкологии с международным участием (Москва, 2021); XVIII Международном научном конгрессе «Рациональная фармакотерапия»

(Санкт-Петербург, 2023); IX Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи – 2023» (Санкт-Петербург, 2023); VIII Всероссийской Конференции по молекулярной онкологии с международным участием (Москва, 2023).

Апробация диссертации проведена на заседании Проблемной комиссии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 16 от 27 декабря 2023 г.).

По теме диссертационной работы опубликовано 16 печатных работ, из них 3 – в научных изданиях, включенных в Перечень рецензируемых или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования Scopus, Web of Science, 4 – в рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук и изданиях, приравненных к ним, получено 3 патента на изобретение.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат диссертации составлен в соответствии с основными требованиями ВАК РФ и отражает основные результаты, полученные в диссертационном исследовании.

### **Заключение**

Диссертационная работа Алхусейн-Кулягиновой Маргариты Стефановны «Патогенетические особенности влияния гибридных оловоорганических соединений в метрономном режиме введения на рост и развитие меланомы B16 (экспериментальное исследование)» содержит решение научно-практической задачи - разработки инновационных агентов на основе олова - гибридных оловоорганических соединений в качестве

перспективных кандидатов в противоопухолевые лекарственные средства в метрономном и комбинированном режимах.

По своей актуальности, научной новизне, практическому значению, глубине и объему проведенных исследований, а также достоверности полученных результатов диссертационная работа Алхусейн-Кулягиновой Маргариты Стефановны «Патогенетические особенности влияния гибридных оловоорганических соединений в метрономном режиме введения на рост и развитие меланомы В16 (экспериментальное исследование)» представляет собой самостоятельное законченное научное исследование и 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 кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.3.3. - Патологическая физиология.

Отзыв обсужден и одобрен на совместном заседании кафедры общей патологии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, протокол № 08/24 от 28 августа 2024 г.

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



Подпись <i>И.И.И. Профессор</i> <i>Бойчук С.В.</i> заверяю. Учёный секретарь Учёного Совета ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, д.м.н. <i>И.Г. Мустафин</i> 28 " 08 2024 г.
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

*Бойчук С.В.* Бойчук С.В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 420012, Приволжский федеральный округ, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49, электронный адрес: rector@kazangmu.ru, тел. 8(843)236-06-52.