

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Глушакова Руслана Ивановича
на диссертационную работу Алхусейн-Кулягиновой Маргариты Стефановны
«Патогенетические особенности влияния гибридных оловоорганических
соединений в метрономном режиме введения на рост и развитие меланомы
В16 (экспериментальное исследование)», представленной на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

3.3.3. Патологическая физиология.

Актуальность работы

Несмотря на активное развитие молекулярной биологии и биотехнологии в настоящее время лечение злокачественных новообразований некоторых топических локализаций остается неудовлетворительным, даже несмотря на сочетание хирургической агрессии, радиологического воздействия на зоны первичной опухоли и метастазирования, а также противоопухолевой лекарственной терапии. Также следует обратить внимания, что с появлением значительного числа таргетных препаратов, арсенал используемых цитостатиков представлен препаратами, внедренными в клиническую практику 30 и более лет назад. С наступлением эпохи таксанов в широкую клиническую практику вошло только три препарата: трабектедин, эрибулин и винфлунин. Искренне считаю, что диссертационные исследования, посвященные канцерогенезу, а также разработке и исследованию новых противоопухолевых лекарственных препаратов являются крайне актуальными, трудоемкими, фундаментальными и прикладными одновременно, при этом даже в случае прекращения проекта на доклинических или одной из стадий клинических исследований накопленные знания по токсичности и особенностям ответа на лечение позволят перепозиционировать накопленные знания в других научных сферах. Лекарственные препараты на основе органических соединений металлов представляют особый интерес как перспективные кандидаты в

противоопухолевые агенты, возможно, способные заменить препараты платины и/или таксанового ряда или стать составной частью комбинированного 'лекарственного лечения' при различных режимах противоопухолевой терапии.

В работе Алхусейн-Кулягиновой М.С. изучены эффекты самих лидерных гибридных оловоорганических соединений (ГОС) с валентностью IV (ГОС-Sn (IV)), их комбинации с цисплатином и изменение механизмов действия ГОС-Sn (IV) при различных режимах введения (классическом и метрономном), продемонстрировано сохранение терапевтической эффективности и снижении общей токсичности при использовании метрономного режима введения.

Таким образом, разработка методов комбинированного и метрономного введения лидерных гибридных оловоорганических соединений для лечения диссеминированного опухолевого процесса является актуальной задачей.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Результаты, описанные в диссертационной работе Алхусейн-Кулягиновой Маргариты Стефановны, а также научные положения, выносимые на защиту, практические рекомендации и выводы отличаются научной новизной, а также теоретической и практической значимостью.

В исследовании произведена значительная работа по оценке применения инновационного класса гибридных оловоорганических соединений, содержащих фрагмент 2,6-дитретбутилфенола, в лекарственной терапии злокачественных неоплазий *in vivo* при метрономном режиме введения. На основании результатов по определению собственно противоопухолевой и антиметастатической активности в монорежиме и в составе комбинированной терапии, а также механизмов реализации фармакологической активности описана патогенетическая схема. На фундаментальный характер работы указывает глубокий анализ и

сопоставление данных различных экспериментальных серий. Создание авторской универсальной методики «поисковое иммуногистохимическое исследование» придает работе актуальность в прикладном практическом аспекте для доклинических исследований широкого спектра перспективных кандидатов в противоопухолевые лекарственные средства.

Совокупность теоретических положений и предлагаемых методологических подходов, разработанных автором в результате выполнения диссертационной работы, можно квалифицировать как новое научное достижение в патологической физиологии, которое вносит существенный вклад в решение актуальных проблем разработки новых противоопухолевых лекарственных средств.

Результаты диссертационной работы широко представлены в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертационных исследований.

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.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций определена достаточным объемом исследованного экспериментального материала, тщательным подходом к отбору опытных, контрольных и групп сравнения в последовательных

экспериментальных сериях с применением универсальной модели перевиваемых опухолей со спонтанным метастазированием – меланомы B16. Для исследований' использовался широкий' спектр методов, имеющих смысловые патогенетические связи с получаемыми результатами. Работа воспринимается как комплексное научное произведение и отвечает на многие вопросы в смежных направлениях.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Результаты диссертационной работы, выносимые на защиту положения и выводы имеют весомую теоретическую и практическую значимость.

В рамках выполнения экспериментальной 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.

Для упрощения поиска маркеров, характеризующих, основные патогенетические механизмы действия ГОС-Sn (IV), автор применил иммуногистохимический метод. Это позволило оптимизировать алгоритм

скринингового исследования и получить достоверные результаты, на основе которых были сделаны выводы. Внедрение описанной методики в алгоритм проведения доклинических исследований позволит повысить эффективность отбора перспективных кандидатов в противоопухолевые лекарственные средства.

Общая характеристика работы

Диссертационная работа представлена 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).

Во введении (С. 5-13) описана актуальность, степень разработанности темы исследования, цель, задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту, и другие традиционные разделы. Научная работа представляет собой классический вариант продолженного исследования в рамках существующей научной школы и выработанной ранее концепции.

В обзоре литературы (С. 14-35) описан концептуальный подход к метрономному режиму введения химиотерапевтических препаратов. Исходя из обзора литературы, можно сделать вывод, что данный способ введения препаратов, являясь полной противоположностью к концепции высокодозной химиотерапии, активно изучается в экспериментальных исследованиях и клинической практике. Накопленные научные данные демонстрируют, что снижение токсичности и постоянное воздействие на опухолевый неоангиогенез за счет изменения кратности приема химиотерапевтических лекарственных препаратов, приводит к снижению

системной токсичности и отличается особенностью реакции опухолевых клеток и опухолевого микроокружения на данный режим введения противоопухолевых лекарственных препаратов.

Выбор материалов и методов (С.36-46) исследования полностью обоснован и соответствует цели и задачам исследования. Для оценки противоопухолевой и антиметастатической активности на моделях перевиваемой опухоли проводилась по общепризнанным показателям: масса опухоли, процент торможения роста опухоли по массе; количество метастазов в легких на 1 мышь; частота метастазирования опухоли; индекс ингибирования метастазирования. Следует отметить, что, на мой взгляд, самая интересная часть данной главы – иммуногистохимическое исследование, в материалах и методах крайне скудно описана, при этом не указаны клоны первичных антител.

Третья и четвертая главы (С.47-78) представлены результатами собственных исследований. Автором была доказана чувствительность универсальной модели опухолевого роста со спонтанным метастазированием в легкие меланомы В16 к метрономной химиотерапии. Согласно результатам экспериментальной работы эффективность исследуемых веществ, введенных в метрономном режиме сопоставима с результатами противоопухолевого и антиметастатического эффектов ГОС-Sn (IV) при классическом варианте введения.

Имуногистохимическое исследование является украшением научного исследования и позволило определить особенности ответа опухоли на введение гибридных оловоорганических соединений в монорежиме и в сочетании с цисплатином. Уровни экспрессии изученных маркеров отражают главные патогенетические звенья ответа экспериментальной меланомы на действие цитостатиков.

Описанная в результатах работы патогенетическая схема реализации противоопухолевой и антиметастатической активности гибридных оловоорганических соединений в метрономном режиме введения,

показывает, что основными механизмами действия является подавление патологического опухолевого неоангиогенеза и изменение про/антиоксидантного статуса опухолевой клетки.

В главе «Обсуждение результатов» (С.79-93) имеет место анализ и сопоставление полученных автором результатов с данными ведущих отечественных и зарубежных авторов.

Заключение по диссертации представлено выводами (С.94) и практическими рекомендациями (С.95), которые достаточно обоснованы полученными данными и соответствуют поставленной цели и задачам.

Автореферат написан в классической манере полностью отражает основные положения диссертации.

Работа сделана добротной, экспериментальная часть тщательно продумана и подробно описана, однако при знакомстве с диссертацией возникли вопросы, на который в рамках дискуссии хотелось бы получить ответы или научные размышления:

1. Почему из платиносодержащих препаратов, рекомендованных в клинической онкологии, для комбинированной терапии выбран именно цисплатин?

2. Как, на Ваш взгляд, системная токсичность гибридных оловоорганических соединений будет ограничивать их внедрение в клиническую практику?

3. Могут ли быть у гибридных оловоорганических соединений «нецитостатические» эффекты? Если таковые описаны Вами или другими авторами и/или предполагаются, исходя из особенностей механизма действия, то какие?

4. По данным ряда авторов метрономный режим противоопухолевой лекарственной терапии является вариантом преодоления прежде всего гематологической токсичности. Каковы, на Ваш взгляд, особенности ответа опухоли на данный режим введения цитостатиков в контексте теорий опухолевой прогрессии?

Приведенные оппонентом замечания и уточняющие вопросы не являются принципиальными и не противоречат общей позитивной оценке диссертационной работы.

Заключение

Диссертационная работа Алхусейн-Кулягиновой Маргариты Стефановны «Патогенетические особенности влияния гибридных оловоорганических соединений в метрономном режиме введения на рост и развитие меланомы В16 (экспериментальное исследование)», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершенной научно-квалификационной работой. Автором представлено решение актуальной задачи, направленной на выявление ранее неизвестных особенностей реализации противоопухолевого и антиметастатического ответа на противоопухолевую лекарственную терапию и фармакологических свойств лидерных гибридных оловоорганических соединений (Me-3 и Me-5) на экспериментальной модели меланомы. Полученные результаты имеют существенное теоретическое и практическое значение для патологической физиологии, экспериментальной онкологии, фармакологии и токсикологии.

Работа полностью соответствует паспорту научной специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки): п.11 «Разработка новых путей этиотропной и патогенетической терапии с учетом взаимодействия лечебных мероприятий с защитно-приспособительными реакциями организма».

По актуальности темы, задачам, новизне и значимости результатов, обоснованности научных выводов представленная работа соответствует требованиям ВАК РФ к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук в п.п.9-14 «Положения ВАК МО РФ о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 (в редакции Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 № 335 , от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 №650, от 28.08.2017

№1024, от 01.10.2018 №1168, от 11.09.2021 №1539), а ее автор, Алхусейн-Кулягинова Маргарита Стефановна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3 Патологическая физиология.

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
доктор медицинских наук



Р.И. Глушаков

Подпись Глушаков Р.И. заверяю
Начальник отдела (ФНЦ и ПНЦ)
полковник м/с Д. Овчинников
11.09.2021 г.

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.

e-mail: glushakoffruslan@yandex.ru, телефон +79218856147.