

## 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 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

Разработка новых отечественных лекарственных препаратов, особенно онкологической направленности, является одним из приоритетов стратегии развития современной медико-фармацевтической отрасли в России.

Одним из основных методов лечения распространенных злокачественных новообразований остается химиотерапия, которая играет решающую роль в оказании высококачественной паллиативной помощи. При этом существенные изменения претерпели взгляды на химиотерапевтические режимы, применяемые при диссеминированных процессах. Метрономный режим химиотерапии позволяет уменьшить токсичность лечения с одновременным торможением роста и развития сосудистой сети в опухоли, что ведет к ингибированию опухолевого роста и обеспечивает длительный контроль над заболеванием. Вместе с тем патогенетические механизмы реализации этих процессов до конца до сих пор неясны, что обуславливает актуальность углубленных исследований введения цитотоксических агентов и их комбинаций, в том числе новых соединений с потенциальной противоопухолевой активностью, в области экспериментальной химиотерапии.

Диссертационная работа Алхусейн-Кулягиновой М.С. посвящена комплексному доклиническому изучению гибридных оловоорганических соединений (ГОС-Sn (IV)) в метрономном режиме их введения, а также в

комбинации с цисплатином. Авторские методологические подходы к доклиническому изучению соединений с противоопухолевым действием описаны и обоснованы в работе достаточно подробно, что делает ее актуальной для широкого спектра специалистов в области патологической физиологии, экспериментальной фармакологии и онкологии.

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

Для реализации цели исследования автором сформулированы и успешно решены ряд научных задач. Методология и алгоритм действий диссертационного исследования соответствуют общепринятой схеме проведения патогенетического доклинического изучения соединений с предполагаемой противоопухолевой и антиметастатической активностью.

Результаты исследования позволили разработать и обосновать фундаментальные патогенетические основы применения инновационного класса оловоорганических соединений в качестве перспективных кандидатов в противоопухолевые лекарственные средства в метронном режиме и комбинированной с цисплатином методике введения.

Достаточное количество экспериментальных данных, применение современных 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**

Достоверность полученных диссертантом положений, выводов и рекомендаций обосновывается большим объемом исследуемого материала. Были использованы актуальные современные методы патологической физиологии и химиотерапии, а также биохимические и морфологические методы исследования, которые позволили интерпретировать полученные результаты и сделать экспериментально обоснованные выводы.

Установлено, что бис(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолат) диметилолова (Me-3) и (3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолат) трифенилолова (Me-5) в метронном режиме введения проявляют умеренную противоопухолевую и высокую антиметастатическую

эффективность на модели злокачественных новообразований меланоме В16 мышей. Доказана целесообразность и эффективность комбинированного введения Me-3 и Me-5 с цисплатином, установлены оптимальные соотношения компонентов в таких комбинациях. Установлены эффективные схемы введения этих соединений с цисплатином. Такие сочетания позволили снизить токсичность цисплатина и добиться синергического противоопухолевого и антиметастатического эффектов на рост и развитие меланомы В16 мышей.

Иммуногистохимическое исследование позволило установить снижение интенсивности неоангиогенеза опухоли. Оценка полученных результатов показала терапевтическую эквивалентность метрономного и классического режимов введения исследуемых соединений. Установлены патогенетические аспекты реализации терапевтической эффективности исследуемых гибридных оловоорганических соединений Me-3 и Me-5.

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

Использование иммуногистохимического метода в доклиническом исследовании позволило упростить алгоритм поиска маркеров реализации противоопухолевого и антиметастатического действия лидерных гибридных оловоорганических соединений с валентностью IV. Этот методологический прием может быть использован для доклинической разработки кандидатов в противоопухолевые лекарственные препараты различных фармакологических групп.

Получены новые данные об эффективном применении метрономного режима введения лидерных гибридных оловоорганических соединений Me-3 и Me-5. Снижение токсичности при сохранении терапевтического эффекта курсового применения тестируемых противоопухолевых и антиметастатических агентов в перспективе позволят использовать такой режим их введения для паллиативной терапии.

#### **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 источников (77 отечественных и 108 зарубежных).

Во введении автором отражена актуальность диссертационного исследования, сформулированы цель и задачи работы.

В обзоре литературы проведен подробный анализ литературных источников, указывающий на перспективность метрономного режима введения химиотерапевтических средств.

В главе «Материалы и методы исследования» представлены используемые объекты, модель и методы исследования, которые полностью отвечают цели и задачам диссертационной работы.

Результаты исследования демонстрируют решение поставленных задач. Все полученные результаты подкреплены данными статистического анализа, проведенного с использованием современного пакета программного обеспечения.

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

Практические рекомендации содержат необходимые сведения для реализации выводов диссертации.

Содержание автореферата соответствует основным положениям и выводам диссертации. Автореферат полностью отражает объем проведенных исследований и содержание работы.

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.

#### **Замечания и вопросы**

В диссертации встречаются некоторые стилистические и технические погрешности, не снижающие научной и практической значимости работы.

В порядке дискуссии хотелось бы задать автору следующие вопросы:

1. На чем основан выбор доз исследуемых соединений и сопоставимы ли они по эффективности?
2. Какова, на Ваш взгляд, вероятность развития лекарственной устойчивости при метрономном режиме введения Me-3 и Me-5?
3. Методика «поискового иммуногистохимического анализа» и прогнозирования максимально эффективных доз применима только для комбинированной терапии цисплатина и соединений с предполагаемым противоопухолевым действием или и для комбинаций с другими известными цитостатиками (например, антиметаболитами, противоопухолевыми антибиотиками, таксанами)?

### **Заключение**

Диссертационная работа Алхусейн-Кулягиновой Маргариты Стефановны на тему: «Патогенетические особенности влияния гибридных оловоорганических соединений в метрономном режиме введения на рост и развитие меланомы B16 (экспериментальное исследование)», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки), является самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований получено решение актуальной научной задачи по совершенствованию патофизиологических подходов к оценке эффективности инновационного класса гибридных оловоорганических соединений в метрономном и комбинированном режимах введения, имеющей важное значение для патологической физиологии.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости, 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 B16 (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.

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

Александр Владимирович Сипров

« 23 » 08 2024 г.

Сипров Александр Владимирович, доктор медицинских наук (14.00.25 -фармакология,  
клиническая фармакология, 14.00.16 - патологическая физиология, 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»,  
430005, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68.  
E-mail: alek-s13@mail.ru, телефон 89271771171.

