

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОПЦИОНЕНТА

доктора биологических наук, заведующей лабораторией клеточной биологии отдела патоморфологии клеточной биологии и биохимии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Ерохиной Марии Владиславовны **на диссертационную работу Куделькиной Веры Владимировны «Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика противоопухолевого эффекта и токсического действия доксорубицина в составе PLGA-наночастиц на модели глиобластомы» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.22. Клеточная биология**

### **Актуальность выбранной темы**

Диссертационная работа Куделькиной В. В. посвящена решению актуальной для нейроонкологии задачи – морфологической, иммуногистохимической и биохимической оценке на модели глиобластомы крысы терапевтического действия и токсических эффектов доксорубицина в составе полимерных наносфер. В настоящее время, несмотря на значительное число исследований в области нейроонкологии, до сих пор не удается излечить одну из наиболее агрессивных форм опухолей ЦНС – глиобластому. Причина большинства случаев глиобластомы неизвестна, доказаны воздействие ионизирующего излучения и наследственные и спонтанные опухолевые синдромы. Глиобластома богата аномальными сосудами с тонкой и окончательно не сформированной стенкой. Высокая проницаемость и плохая перфузия кровеносных сосудов приводит к нарушению кровотока в опухоли и гипоксии, что во многом препятствует проникновению лекарственных веществ в опухоль. Лечение обычно включает хирургическое вмешательство, после которого применяют химиотерапию темозоломидом и лучевую терапию. Хирургическое удаление опухоли обеспечивает декомпрессию головного мозга и увеличивает

продолжительность жизни, но эффект длится только несколько месяцев, почти всегда опухоль рецидивирует.

В настоящее время активно изучаются эффекты наночастиц разных лекарственных веществ. В качестве носителей терапевтических агентов используют липосомы, экзосомы, скаффолды, наночастицы. Среди них - полимер на основе молочной кислоты (PLA), который разрешён для медицинского применения и его сополимер с гликолевой кислотой PLGA. PLA и PLGA используются для разработки противоопухолевых, противотуберкулезных, противовоспалительных и других препаратов пролонгированного действия. Исследования в области оценки терапевтических и токсических эффектов новых лекарственных веществ и новых форм давно известных препаратов, представляют большой интерес. Морфологические исследования, в сочетании с морфометрическими, биохимическими, иммуногистохимическими и молекулярно-генетическими методами в рамках проведения доклинических исследований позволяют осуществить выбор наиболее эффективных и безопасных лекарственных веществ и терапевтических воздействий.

### **Достоверность и степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Обоснованность и достоверность полученных результатов обусловлена использованием в исследовании релевантной модели глиобластомы человека (глиобластома 101.8), комплексным методическим подходом, состоящим из морфологических, морфометрических, биохимических, иммуногистохимических, гистохимических, иммуноферментных, статистических методов анализа, репрезентативными выборками. Результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на конференциях и научных семинарах и опубликованы в научных журналах морфологического профиля.

Работа выполнена на современном методическом и методологическом уровне, обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций по

итогах данной работы не вызывает сомнений. Задачи работы соответствуют поставленной цели, логично сформулированы и в полном объеме отражают результаты исследования.

### **Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В диссертации В.В. Куделькиной представлены результаты и выводы, несомненно, имеющие научную новизну.

Автором установлен противоопухолевый эффект терапевтических доз как доксорубицина, так и доксорубицина в составе PLGA-наночастиц на модели глиобластомы 101.8 крысы.

Показано, что противоопухолевый эффект доксорубицина обусловлен увеличением числа гибнущих опухолевых клеток и снижением количества кровеносных сосудов маркированных изолектином В4, а доксорубицина в составе PLGA наночастиц – снижением пролиферирующих Ki67-положительных клеток.

По сравнению с доксорубицином терапевтические дозы доксорубицина в составе PLGA-наночастиц характеризуются более эффективным противоопухолевым действием, что подтверждается увеличением средней продолжительности жизни и выживаемости животных, а также торможением роста опухоли.

По данным морфологического, ультраструктурного и биохимического исследований, показано, что курсовое введение терапевтических доз доксорубицина в составе PLGA-наночастиц по сравнению с доксорубицином оказывает менее выраженное кардио- и нефротоксическое действие.

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

Установленные в работе В.В. Куделькиной данные о морфологической и иммуногистохимической характеристике противоопухолевого эффекта и токсического действия терапевтических доз доксорубицина и его PLGA-



наноформы на модели глиобластомы следует учитывать при разработке терапевтических подходов в доклинических и клинических исследованиях в области нейроонкологии.

Автором получены важные для разработки новых форм противоопухолевых лекарственных веществ доказательные данные о том, что терапевтические дозы доксорубицина в составе PLGA наночастиц по сравнению с доксорубицином характеризуются более эффективным противоопухолевым действием, что подтверждается проведённым комплексным исследованием.

### **Оформление диссертации и ее содержание**

Диссертация В.В. Куделькиной состоит из введения, четырех глав, в том числе обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, списка сокращений и списка цитируемой литературы. Во введении обоснована актуальность диссертационного исследования; сформулирована цель и основные задачи работы. Кроме того, дается краткое изложение содержания диссертации. В обзоре литературы автор рассматривает современные представления об эпидемиологии, этиологии, факторах риска развития глиобластомы. А также приводит данные о лечении глиобластомы, в том числе доксорубицином и наносомальными формами лекарственных веществ, описывает токсические эффекты применения доксорубицина, дает сравнительную характеристику животных моделей глиобластомы.

Работа написана грамотным научным языком, изложена на 224 страницах машинописного текста. Рукопись иллюстрирована 43 информативных рисунками и 13 таблицами. Список литературы включает 575 российских и зарубежных источников. Результаты работы обобщены и подвергнуты критическому обсуждению. В соответствии с полученными результатами сделаны логичные аргументированные выводы, которые соответствуют цели и задачам исследования.

По материалам диссертации опубликовано 18 печатных работ, в том числе 6 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ. Результаты работы доложены и обсуждены на российских и международных конференциях.

Автореферат в полном объеме отражает основное содержание диссертации и соответствует требованиям п. 25 Положения о присуждении ученых степеней. Принципиальных замечаний по содержанию и изложению работы не возникло, но имеется ряд вопросов:

1. Чем обусловлен выбор концентрации экспериментальных препаратов – 1,5 мг/кг?
2. Препараты Докс и Докс-PLGA для оценки их эффективности вводили в терапевтической дозе 1,5 мг/кг внутривенно. В лиофилизате соотношение Докс : PLGA составляет 1:10. Значит ли это, что при введении Докс-PLGA самого докса попадало в организм животного в 10 раз меньше, чем при введении только Докса?

### **Заключение**


Диссертационная работа Куделькиной В.В. «Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика противоопухолевого эффекта и токсического действия доксорубицина в составе PLGA-наночастиц на модели глиобластомы», выполненная под руководством профессора д.м.н. О.В. Макаровой, является научно-квалификационной работой и является законченным исследованием, в которой решена актуальная задача – на модели глиобластомы установлено, что терапевтические дозы доксорубицина в составе наночастиц из сополимера молочной и гликолевой кислот, по сравнению доксорубицином, оказывают более выраженное противоопухолевое действие и снижает токсические эффекты. Результаты диссертационного исследования имеют большое научно-практическое значение для клеточной биологии, экспериментальной и клинической онкологии, патологической анатомии.

По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов работа Куделькиной В.В. соответствует требованиям п.9-14 Постановление Правительства РФ «О порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г. № 842 в редакции от 28.08.2017 г. №1024, 01.10.2018 №1168, предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 1.5.22. – Клеточная биология, а сам автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.22. – Клеточная биология.

Отзыв на диссертацию Куделькиной Веры Владимировны обсужден и одобрен на семинаре Лаборатории клеточной биологии отдела патоморфологии, клеточной биологии и биохимии (протокол номер 5 от 28 августа 2023 года).

доктор биологических наук, заведующий лабораторией клеточной биологии отдела патоморфологии, клеточной биологии и биохимии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

М.В. Ерохина

  
01.09 2023 г.

Подпись Ерохиной М.В. заверяю: ученый секретарь Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», кандидат психологических наук

Н. В. Золотова



---

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» 107564 г.  
Москва, Яузская аллея, д.2, +7 499 785-91-54, [cniit@ctri.ru](mailto:cniit@ctri.ru)