

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
**«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО БГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ)
ул. Ленина, 3, г. Уфа, Республика Башкортостан,
Российская Федерация, 450008
тел. (347) 272-41-73, (347) 272-11-60
E-mail: rectorat@bashgmu.ru, http:// www.bashgmu.ru
ОКПО 01963597 ОГРН 1020202561136
ИНН 0274023088 КПП 027401001

08.08.2013 № 4093-07

На № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»
Ректор ФГБОУ ВО БГМУ
Минздрава России
Академик РАН,
д.м.н., профессор

Павлов В.Н.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на **диссертационную работу Куделькиной Веры Владимировны «Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика противоопухолевого эффекта и токсического действия доксорубина в составе PLGA-наночастиц на модели глиобластомы»** на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.22. – Клеточная биология

Актуальность темы. Онкологические заболевания являются одной из причин высокой смертности больных во всем мире. В связи с развитием наномедицины фундаментальные исследования в области онкологии и токсикологии, в том числе новых наносомальных форм хорошо известных противоопухолевых лекарственных веществ имеют крайне актуальны. Глиобластома – одна из самых агрессивных типов опухолей ЦНС. Продолжительность жизни больных, несмотря на предпринимаемые терапевтические и диагностические усилия, остается низкой, поэтому необходим поиск новых подходов к ее лечению. Известно, что проникновению лекарственных веществ в опухоли головного мозга может препятствовать гематоэнцефалический барьер, а также морфологические и молекулярно-

генетические особенности строения и роста опухоли в ограниченном пространстве черепной коробки. Глиобластома высоко васкуляризованная опухоль, рост кровеносных сосудов быстрый, поэтому стенки сосудов не успевают сформироваться и наночастицы могут проникать из кровеносных сосудов в ткани опухоли. Микро- и наноносители различной природы применяют в клинике и экспериментальной терапии опухолей, считается, что повышается эффективность химиопрепарата, а также снижается его токсичность. Биосовместимый и биоразлагаемый полимер на основе молочной и гликолевой кислот – PLGA давно применяют в медицинской практике в виде шовного материала, временных имплантатов в костной пластике, в последнее десятилетие он активно используется в виде гелей, наночастиц, пленок, как правило он конъюгирован с диагностическими и лекарственными веществами, в том числе с противоопухолевыми. Противоопухолевый антибиотик доксорубин широко известный химиотерапевтический препарат против многих типов опухолей, однако его эффективность ограничена токсичностью при его системном введении. В ряде работ показана его противоопухолевая эффективность при относительно новом способе местного введения в ткани глиобластомы с помощью помпы, которая под давлением нагнетает раствор химиопрепарата с определенной скоростью в заданное время, а также в системе *in vitro*. Известно, что при системном введении противоопухолевых лекарственных веществ в составе НЧ их противоопухолевая активность может повышаться, а токсичность снижаться. Терапевтические эффекты и токсическое действие наночастиц PLGA с доксорубином требуют дальнейшего изучения. Морфологическое исследование было и остается одним из основных методов в оценки противоопухолевого и токсического действия терапии, а морфометрические, биохимические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические методы позволяют расширить представления о биологии опухоли и подобрать оптимальное лечение. Учитывая вышесказанное, актуальность работы Куделькиной В.В. не вызывает сомнений.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации. На уникальной модели

глиобластомы 101.8 крысы впервые установлено, что терапевтические дозы как доксорубицина, так и доксорубицина в составе PLGA-наночастиц имеют противоопухолевое действие. Противоопухолевая активность против глиобластомы 101.8 доксорубицина при экспериментальной глиобластоме обусловлена увеличением числа гибнущих опухолевых клеток и снижением количества кровеносных сосудов, выявляемых изолектином В4, а доксорубицина в составе PLGA наночастиц – снижением Ki67-положительных пролиферирующих клеток. Более эффективное противоопухолевое действие терапевтических доз доксорубицина в составе PLGA-наночастиц по сравнению с доксорубицином характеризуются 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 токсическое действие на миокард и почки.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. В работе проведен ряд качественно спланированных *in vivo* экспериментов с использованием уникальной модели глиобластомы. В работе был использован широкий набор методов исследования: морфологический, ультраструктурный, морфометрический, волюмометрический, гистохимический, иммуногистохимический, иммуноферментный, биохимический. Выполнены адекватная обработка и статистический анализ полученных экспериментальных данных. Сформулированные автором выводы достоверны, логически следуют из фактических результатов, полученных в ходе исследования, и отражают их в полном объеме. Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций сомнений не вызывает.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов. Полученные в ходе экспериментальной работы результаты позволили расширить представления о фундаментальных механизмах противоопухолевого эффекта терапевтических доз доксорубицина и его PLGA наноформы у животных с

глиобластомой 101.8. Установлено, что при введении животным с глиобластомой 101.8 Докс увеличивается число гибнущих опухолевых клеток и снижается количество кровеносных сосудов, окрашенных изолектином В4, а Докс-PLGA – снижается количество пролиферирующих Ki67-положительных клеток опухоли. Терапевтические дозы доксорубицина в составе PLGA-наночастиц по сравнению с доксорубицином характеризуется более эффективным противоопухолевым действием, что отражается в увеличении средней продолжительности жизни и выживаемости животных, а также торможением роста опухоли. При введении обоих лекарственных препаратов GFAP-позитивные структуры нейроглии определяются только на периферии опухолей, а у животных без введения Докс и Докс-PLGA они располагаются перитуморально с распространением к центру опухоли. Кардио- и нефротоксическое действие курсового введения терапевтических доз доксорубицина в составе PLGA-наночастиц по сравнению с доксорубицином по результатам морфологического, ультраструктурного, и биохимического исследования менее выражено. Гепатотоксические эффекты обоих лекарственных препаратов слабо выражены и не различаются по степени тяжести. Полученные в исследовании 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 новых подходов к лечению ГБ у человека.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов работы. Результаты, полученные в диссертации, целесообразно использовать в работе научно-исследовательских лабораторий, занимающихся вопросами канцерогенеза, и новыми разработками противоопухолевых фармакологических препаратов. Учитывая возможную практическую ценность полученных результатов, рекомендуется продолжить изучение противоопухолевой активности и токсического действия наносомальных форм лекарственных веществ и установить новые клеточные и тканевые механизмы их действия на разные типы опухолей.

Личное участие автора. Автор самостоятельно проанализировал литературу по теме работы, сформулировал цель и задачи диссертационного исследования. Личный вклад в планирование и выполнение экспериментов не вызывает сомнений. Автор использовал методы экспериментальной онкологии, гистологический, гистохимический, иммуногистохимический, морфометрический, волюмометрический, электронной микроскопии, иммуноферментный, статистический и биохимический. Диссертация построена по традиционному плану. Работа написана хорошим литературным языком, текст изложен на 224 страницах машинописного текста, иллюстрирована 43 уникальными рисунками и 13 таблицами. Список литературы включает 575 российских и зарубежных источников. Выводы диссертации логично вытекают из текста работы и соответствуют полученным результатам и задачам исследования. Автореферат и публикации в полной мере отражают основные положения диссертации. По материалам диссертации опубликовано 18 печатных работ, в том числе 6 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ. Результаты работы доложены на отечественных и зарубежных конференциях.

Принципиальных замечаний по представленной работе нет.

При изучении работы к автору возникли вопросы, которые можно обсудить в порядке дискуссии при защите диссертационной работы:

- чем обоснован выбор различных сроков наблюдения при оценке кардио-, гепато-, нефротоксичности?

- соотношение Докс: PLGA в лиофилизате составило 10:1. Существуют ли доказательства эффективности выбранной концентрации НЧ, учитывая, что 80% связана с полимером, а выход Докс из PLGA-НЧ имеет пролонгированный эффект?

Заключение. Диссертационная работа Куделькиной В.В. «Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика противоопухолевого эффекта и токсического действия доксорубина в составе PLGA-наночастиц на модели глиобластомы», выполненная под руководством профессора д.м.н. О.В. Макаровой, является научно-квалификационной работой,

в которой решена актуальная научная задача: в эксперименте показано, что терапевтические дозы наносомальной формы химиопрепарата доксорубина более эффективны против глиобластомы, а его кардио- и нефротоксическое действие меньше, чем его стандартная форма. Результаты диссертационного исследования имеют большое научно-практическое значение для клеточной биологии, цитологии и гистологии, 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 заседании кафедры гистологии ФГБОУ ВО БГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ (протокол №15 от 30 августа 2023 года).

Профессор кафедры гистологии ФГБОУ ВО БГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ, доктор биологических наук по специальности клеточная биология, цитология, гистология (03.03.04), профессор Шарафутдинова Люция Ахтямовна

1.09.2023г.

2023 г.

Подпись Л. А. Шарафутдиновой заверяю:

Ученый секретарь Федерального государственного
Бюджетного образовательного учреждения высшего
образования «Башкирский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, доктор фармацевтических наук

Подпись

Ученый секретарь ФГБОУ ВО
Минздрава России



С.А. Мещерякова