

ОТЗЫВ

на автореферат **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

Диффузные глиомы высокой степени злокачественности (астроцитомы и глиобластомы) составляют более половины всех первичных злокачественных опухолей ЦНС. Прогноз при глиобластоме крайне неблагоприятный, т.к. 5-летняя выживаемость пациентов не превышает 5,8%. Для выбора терапии и оценки прогноза заболевания рекомендуют использовать молекулярное профилирование глиом. Проблемы лечения глиобластомы заключаются в том, что при системной противоопухолевой терапии лекарственные вещества не проникают через гематоэнцефалический барьер. Применение таргетной терапии также затруднено из-за гетерогенности известных драйверных мутаций в глиобластоме. В подавляющем большинстве случаев после стандартного лечения глиобластома рецидивирует.

Для преодоления гематоэнцефалического барьера предлагают использовать полимерные носители лекарственных препаратов: полимерные наночастицы, липосомы, твердые липидные наночастицы, дендримеры, металлы, квантовые точки, полимерные гели. Наночастицы представляют собой средство для улучшения транспортировки лекарств к опухолям головного мозга, учитывая их небольшой размер, способность воздействовать на опухолевые клетки и эффект повышенной проницаемости и удержания наномолекул в тканях опухоли. Механизмы транспорта наночастиц включают параклеточный транспорт; транспорт, опосредованный переносчиками, а также адсорбционный и рецептор-опосредованный трансцитоз. Могут быть созданы многофункциональные наночастицы, способные воздействовать на опухоли как с целью визуализации, так и с терапевтической целью. Повышение эффективности воздействия лекарственных веществ с применением наноносителей сопровождается также снижением токсичности препарата.

Использованные в диссертационной работе Куделькиной Веры Владимировны наночастицы из сополимера молочной и гликолевой кислот (PLGA) одобрены в клинической практике, способствуют пролонгированному выходу лекарственного вещества из носителя и более длительной фармакокинетики в крови и тканях опухоли.

Диссертация Веры Владимировны посвящена характеристике противоопухолевого эффекта и токсического действия доксорубина в составе PLGA-наночастиц с помощью морфологических и иммуногистохимических методов исследования на модели глиобластомы крысы.

Оценка патоморфоза опухоли и витально важных органов, таких как сердце, почки, печень как на морфологическом, так и на молекулярном

уровнях в ответ на лечение, позволили охарактеризовать противоопухолевые и токсические эффекты терапии. В экспериментальной работе автор установила, что при лечении глиобластомы 101.8 противоопухолевый эффект повышается, а кардио- и нефротоксическое действие доксорубина в составе наночастиц из сополимера молочной и гликолевой кислот (PLGA) снижается. При введении животным с глиобластомой 101.8 доксорубин увеличивается число гибнущих опухолевых клеток и снижается количество кровеносных сосудов, а доксорубин в составе PLGA-наночастиц – снижается количество пролиферирующих Ki67-положительных клеток опухоли. Терапевтические дозы доксорубина в составе PLGA-наночастиц по сравнению с доксорубином характеризуются более эффективным противоопухолевым действием, что отражается в увеличении средней продолжительности жизни и выживаемости животных, а также торможении роста опухоли.

Автором проведен анализ значительного числа литературных данных в изучаемой области. Работу характеризует четкая постановка задач и выбор методов исследования. Автор продемонстрировала владение большим спектром морфологических, морфометрических, гистохимических, иммуногистохимических, биохимических, иммуноферментных и статистических методов. Ею проведен критический анализ полученных данных, что позволило сделать доказательные выводы о терапевтическом и токсическом действии терапевтических доз доксорубина и доксорубина в составе наночастиц.

Таким образом диссертационная работа Куделькиной Веры Владимировны, выполненная на модели глиобластомы крыс, носит фундаментальный характер, так в ней проанализированы морфологические проявления лекарственного патоморфоза доксорубина в составе наночастиц, а также установлено снижение токсического эффекта лекарственного препарата. Полученные результаты важны для нейроонкологии, клеточной биологии, патологической анатомии и фармакологии.

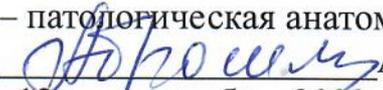
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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 – на животной модели глиобластомы показано, что доксорубин в составе наночастиц из сополимера молочной и гликолевой кислот оказывает более выраженное терапевтическое противоопухолевое действие и уменьшает побочные токсические эффекты лекарственного препарата. Результаты диссертационного исследования имеют большое научно-практическое значение для клеточной биологии, цитологии и

гистологии, экспериментальной и клинической онкологии, патологической анатомии.

По своей актуальности, новизне, теоретической и практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационное исследование Куделькиной В.В. полностью соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции от 01.10.2018) предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор безусловно достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.22. – Клеточная биология.

Научный руководитель Отдела фундаментальной патоморфологии <https://www.endocrincentr.ru/departments/referens-centr-patomorfologicheskikh-issledovaniy> Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор, доктор медицинских наук (14.00.19 – лучевая диагностика, лучевая терапия, 14.00.15 – патологическая анатомия).

 Абросимов Александр Юрьевич
«12» сентября 2023 г.

Даю согласие на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных в Диссертационный совет Научно-исследовательского института морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского».

Подпись научного руководителя Отдела фундаментальной патоморфологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессора, доктора медицинских наук Абросимова Александра Юрьевича, заверяю:

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник

 Дзеранова Лариса Константиновна
«12» сентября 2023 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 117292, Российская Федерация, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11, nmic.endo@endocrincentr.ru

