

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Папуша Людмилы Ивановны на диссертацию И.В. Карьгиной «Изучение противоопухолевого потенциала и некоторых аспектов безопасности применения адресных систем доставки лекарственных средств в эксперименте» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность избранной темы. Противоопухолевая химиотерапия прочно вошла в практику лечения большинства онкологических заболеваний. Она используется как основной метод цитостатического воздействия при гемобластозах и распространенных формах солидных опухолей, а также в качестве одного из этапов терапии операбельных форм злокачественных новообразований. Углубленное изучение молекулярно-генетических механизмов опухолевого роста, активное развитие онкологической фармакологии позволили расширить терапевтическую стратегию с внедрением моноклональных антител, высокоспецифичных рецепторных антагонистов.

Одним из наиболее существенных обстоятельств, ограничивающих клиническое использование противоопухолевых лекарственных средств, является их высокая токсичность и малая широта терапевтического действия. Недостаточная безопасность химиопрепаратов диктует необходимость поиска новых фармакологических средств, подходов, позволяющих обеспечивать высокую активность и хорошую переносимость при курсовом введении.

Повышение эффективности химиотерапии осуществляется за счет различных направлений, основными из которых являются создание новых противоопухолевых препаратов, разработка режимов полихимиотерапии, в зависимости от чувствительности опухолевой ткани, создание систем адресной доставки для токсических молекул, обладающих высоким антибластомным потенциалом.

В связи с этим считаю, что диссертационная работа Карьгиной И.В.

направленная на поиск и изучение новых противоопухолевых веществ и наноконтейнеров для их доставки, актуальной.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в работе диссертанта, не вызывает сомнений и обусловлена, во-первых, использованием современных, апробированных и международно-признанных методов исследования – культур клеток аденокарциномы легкого человека A549, изучения токсикологического профиля недопированных наночастиц селена, и допированных ингибитором EGFR производным дигироакридона ЛХТ-17-19 при внутрибрюшинном и внутривенном введении; во-вторых, применением линейных лабораторных животных – мышей С57/В16 и клеточной культуры аденокарциномы легкого Льюиса из банка опухолевых штаммов для формирования сингенной опухолевой модели для изучения противоопухолевого и антиметастатического потенциала исследуемых веществ; в-третьих, использованием современного лабораторного оборудования; в-четвертых, использованием адекватных решаемым задачам методов вариационной статистики, а также лицензионного программного обеспечения.

Научная новизна и теоретическая значимость работы Ирины Викторовны Карьгиной проистекают из совокупности полученных диссертантом оригинальных научных результатов. Наночастицы селена, имеющие сферическую форму, размером по данным ПЭМ-изображений от 50 до 200 нанометров, с мономодальным распределением по размерам с максимумом 150 нанометров и полушириной 150 нанометров с пиком распределения дзета-потенциала, расположенным при значениях около -25 мВ, с содержанием в 1 мл коллоида $1,4 \times 10^{13}$ наночастиц, обладают умеренной токсичностью при внутрибрюшинном и внутривенном путях введения у лабораторных мышей, при этом внутрибрюшинный путь может рассматриваться как биоэквивалент внутривенному. Допирование НЧС

производным дигидроакридона ЛХТ-17-19 повышает острую токсичность наноселена, но снижает токсичность ЛХТ-17-19.

Ирина Викторовна Карьгина впервые показала, что при инкубировании культуры аденокарциномы легкого человека А549 в присутствии наночастиц селена и при их внутрибрюшинном курсовом введении лабораторным мышам с экспериментальной сингенной гетеротопической аденокарциномой легкого Льюис присутствует самостоятельный противоопухолевый эффект наноселена, проявляющийся в подавлении роста клеток культуры, замедлении прогрессии роста опухолевого узла, предотвращении паранеопластической кахексии лабораторных животных и снижении метастазирования. Допирование наноселена соединением дигидроакридона ЛХТ-17-19 повышает противоопухолевую активность последнего при его курсовом введении при сравнении с аналогичным режимом введения чистой фармацевтической субстанции вещества.

Особую научную ценность представляют результаты, полученные диссертантом при выполнении молекулярных исследований. В основе противоопухолевого эффекта наночастиц селена лежат дискоординация стресса эндоплазматического ретикулума, активация экспрессии и тканевого содержания факторов некроза опухолей альфа и бета, фактора CASP-1, снижение регуляции и тканевой концентрации противовоспалительного цитокина ИЛ-10, подавление экспрессии противоапоптотических сигнальных путей в клетках неоплазии и запуск программы программируемой гибели, при этом, загрузка наноселена веществом с противоопухолевой активностью ЛХТ-17-19 приводит к росту экспрессии противовоспалительных цитокинов и одновременному снижению экспрессии антирадикальных ферментов.

Практическая значимость выполненного диссертантом исследования заключается в том, что наночастицы селена с заданными физико-химическими свойствами могут быть использованы в качестве самостоятельного агента и фармакологических контейнеров для адресной

доставки к очагу патологического процесса действующих лекарственных веществ, обладающих антибластомной активностью.

Общая характеристика работы. Диссертация выполнена по традиционному плану, структура работы включает введение, литературный обзор, описание материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, изложенных в трех главах. Общий объем работы составляет 123 страницы компьютерного текста, диссертация иллюстрирована 21 рисунком и 2 таблицами.

Во введении И.В. Карьгина формулирует актуальность, новизну и практическую значимость работы, цель и задачи исследования, ключевые положения, выносимые на защиту. Глава 1, включающая обзор, посвящена изложению современных взглядов на роль и возможности наночастиц для лечения онкологических заболеваний. Обзор изложен хорошим литературным языком, читается легко, интересно.

Во второй главе автор детально описывает исследуемые вещества, методы синтеза, дает подробную характеристику объекту исследования – культурам опухолевых клеток, животным – носителям сингенных опухолей. Обращают особое внимание подробное изложение методов проведения молекулярных исследований.

Третью главу И.В. Карьгина посвятила описанию физико-химических свойств и токсикологическому профилю наночастиц селена, в том числе допированного ЛХТ-17-19. Также в настоящей главе автор подробно и доказательно описывает результаты экспериментов по изучению острой токсичности наночастиц селена на белых лабораторных мышах при внутрибрюшинном и внутривенном введении и показывает, что полученное соотношение токсичности при данных введениях свидетельствует о биоэквивалентности этих путей друг другу и хорошей биодоступности НЧС при внутрибрюшинном введении. Это факт определил внутрибрюшинный путь введения НЧС с ЛХТ-17-19 на этапе определения противоопухолевой активности.

В четвертой главе диссертант приводит результаты изучения противоопухолевой активности как самих НЧС, так и допированных ЛХТ-17-19 в отношении опухолевых клеток аденокарциномы легкого Льюиса и показал снижением метастатической активности опухолевого процесса.

Пятая глава посвящена влиянию наночастиц селена на паранеопластическую воспалительную реакцию, стресс и клеточную гибель у мышей с сингенной аденокарциномой легкого. С помощью ПЦР и протеомного анализа удалось установить, что курсовое введение наночастиц селена приводит к повышению экспрессии генов, кодирующих противовоспалительные и антигипоксические белки, но снижает экспрессию антиоксидантных селенсодержащих белков на модели сингенной ортотопической колоректальной аденокарциномы. Обе концентрации НЧС приводили к схожим эффектам, но стоит отметить, что допирование наноселена ЛХТ-17-19 сопровождалось менее контрастными проявлениями гиперэкспрессии провоспалительных и антигипоксических генов в ткани опухоли

В шестой главе – заключении – Ирина Викторовна обобщает и систематизирует полученные результаты в сравнительном аспекте с привлечением литературного материала.

Автореферат по структуре и содержанию полностью соответствует рукописи диссертации. Результаты работы широко обсуждались в рамках всероссийских научных мероприятий.

По теме работы И.В. Карьгина опубликовала в соавторстве 9 научных работ, из них 2 – в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 1 статья в издании, рецензируемом международной базой Scopus, 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций, 4 – в иных изданиях.

Замечания и вопросы. В целом работа оставляет благоприятное впечатление, она выполнена на современном методическом уровне, а

имеющиеся отдельные недочеты и неточности носят скорее технический и несущественный характер.

Вместе с тем, для продолжения дискуссии, мне бы хотелось поднять ряд вопросов:

1. В своем исследовании Вы изучали противоопухолевый потенциал наночастиц селена на клеточных и животных моделях рака легкого. В отношении каких других злокачественных новообразований, на Ваш взгляд, могут быть эффективны ваше соединения?

2. Исходя из результатов проведенного Вами исследования, какие пути введения наночастиц селена, содержащих и не содержащих ЛХТ-17-19 могут считаться оптимальными для реализации его противоопухолевой активности?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Карьгиной Ирины Викторовны «Изучение противоопухолевого потенциала и некоторых аспектов безопасности применения адресных систем доставки лекарственных средств в эксперименте» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, содержащей решение научной задачи – обоснование новых эффективных фармакологических подходов к лечению злокачественных новообразований путем изыскания наночастиц, обладающих собственной противоопухолевой активностью и предназначенных для адресной доставки лекарственных веществ – имеющей важное значение для фармакологии, клинической фармакологии.

По своей актуальности, новизне, практической и теоретической значимости, методическому уровню и объему выполненных исследований, диссертация И.В. Карьгиной полностью соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном

автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р (с изменениями, утвержденными приказом ректора №1179 от 29.08.2023 г., приказом Сеченовского Университета №0787 от 24.05.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Карьгина Ирина Викторовна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:

Заведующая отделением нейроонкологии, ведущий научный сотрудник отдела солидной онкологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук



Людмила Ивановна Папуша

«05» 02 2026 г.

Подпись д.м.н. Л.И. Папуши заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

д.м.н., профессор



Д.С. Блинов

Адрес: 117198, Российская Федерация, г Москва, ул. Саморы Машела, д.1,
телефон: +7 (495) 664-70-90; e-mail: unfo@dgoi.ru