ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Рыбалкиной Ольги Юрьевны на тему «Антоциансодержащие растительные комплексы в терапии злокачественных новообразований и цитостатической анемии (экспериментальное исследование)», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальностям
3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология и
3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Известно, что эритропоэз регулируется совокупностью различных факторов, среди которых ключевая эффекторная роль принадлежит клеткам макрофагального ряда. Осуществляя непрерывное сопровождение дифференцировки эритроидных предшественников на всех этапах, резидентные макрофаги завершают данный цикл путем направленного фагоцитоза стареющих форм эритроцитов.

Факторы, управляющие этими сложными межклеточными взаимодействиями, на сегодняшний день изучены лишь частично и характеризуются выраженной функциональной пластичностью, существенно варьируя в зависимости от физиологического статуса организма и характера патологического процесса. При критическом срыве адаптационных механизмов — в частности, при развитии миелотоксического синдрома (апластической анемии) вследствие цитостатического лечения на фоне развития злокачественных новообразований — эндогенный компенсаторный потенциал организма становится дефицитным и не обеспечивает купирование формирующихся патологических сдвигов. В данном контексте направленная модуляция взаимодействия между макрофагальным микроокружением и созревающими эритробластами представляется перспективной стратегией терапевтического вмешательства.

В связи с вышесказанным диссертационная работа Рыбалкиной Ольги Юрьевны, посвященная изучению влияния природных биологически активных веществ (антоцианов) из плодов *S. aucuparia* и *A. melanocarpa* на восстановление эритроидного ростка кроветворения, угнетенного химиотерапией в условиях опухолевого роста, является актуальной и обладает выраженной практической значимостью.

В рецензируемой работе автором продемонстрирован мультитаргетный потенциал антоцианов. В то же время с целью поиска конкретных молекулярных мишеней для данных соединений на клеточных элементах гемопоэзиндуцирующего микроокружения (ГИМ) исследователем был корректно применен метод молекулярного докинга. В качестве потенциальных мишеней были выбраны ключевые рецепторы, ассоциированные с активацией клеток ГИМ, преимущественно макрофагального звена (TLR4, CCR2, IL-4Rα, PPAR-γ, EpoR, IFN-γR). Согласно полученным *in silico* результатам, антоцианы обладают наибольшей аффинностью к рецептору TLR4; для остальных исследованных структур вектор вероятности межмолекулярного взаимодействия распределился в порядке убывания следующим образом: CCR2 > IL-4Rα > PPAR-γ > IFN-γR.

Теоретические расчеты молекулярного докинга были убедительно подтверждены экспериментальными данными, полученными методами иммуноферментного анализа и оценки эритропоэтической активности. На основании комплекса этих результатов автором

сформулирована оригинальная гипотеза, согласно которой индукция локального контроля эритропоэза под влиянием антоцианов опосредована их прямым взаимодействием с рецепторным аппаратом макрофагов, что закономерно влечет за собой усиление биосинтеза эритропоэтина данными клетками.

Дополнительно в работе обоснован альтернативный регуляторный путь, указывающий на то, что активация локальных механизмов регуляции эритроидного ростка кроветворения антоцианами может осуществляться через координационную (регуляторную) функцию макрофагов, направленную на модуляцию функционального состояния других клеточных элементов микроокружения.

Кроме того, диссертантом установлено, что дистантный (эндокринный) контур регуляции эритропоэза активируется под действием антоцианов за счет модуляции ими продукции системных гуморальных факторов, в первую очередь — эритропоэтина. Наряду с гуморальной регуляцией, автором экспериментально обосновано прямое эритропоэзстимулирующее действие исследуемых комплексов на коммитированные клетки-предшественники эритроидного ряда (КОЕ-Э), что было убедительно доказано в условиях *in vitro*.

Диссертантом проведена детальная оценка влияния исследуемых антоциансодержащих комплексов на динамику развития перевиваемых опухолей у лабораторных животных и эффективность цитостатической терапии. Полученные данные убедительно свидетельствуют о высокой перспективности применения данных соединений в онкологической практике. Автором доказан выраженный сочетанный эффект АСК, заключающийся как в самостоятельном ингибировании первичного опухолевого роста и метастатической диссеминации, так и в синергическом потенцировании действия стандартных химиотерапевтических препаратов.

Таким образом, представленные в автореферате результаты комплексного исследования антоциансодержащих комплексов (АСК) из плодов *S. aucuparia* и *A. melanocarpa* имеют существенное значение для онкологии и фармакологии.

Основные положения диссертации представлены на ряде авторитетных международных и всероссийских конференций. По теме диссертации опубликовано 38 научных работ, из них 12 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций; 4 патента РФ на изобретение и 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных. Публикационная активность и патентная защита результатов соответствует требованиям ВАК для докторских диссертаций.

Принципиальных замечаний к работе нет.

После ознакомления с авторефератом считаю, что диссертация Рыбалкиной Ольги Юрьевны на тему «Антоциансодержащие растительные комплексы в терапии злокачественных новообразований и цитостатической анемии (экспериментальное исследование)», в которой решена актуальная научная проблема современной фармакологии, клинической фармакологии и онкологии, лучевой терапии, является завершенным научным исследованием, имеет фундаментальную и практическую значимость и соответствует п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 16.10.2024 № 1382),

предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук. Автор работы заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Заведующий лабораторией молекулярной иммунологии иммунологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»,

доктор медицинских наук, профессор Сергей Витальевич Сенников

«06» 11 2026г.

Подпись С.В.Сенникова заверяю:

Учёный секретарь Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии, к.б.н. Елена Давидовна Гаврилова

«06» 11 2026г

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение “Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии” (НИИФКИ). Адрес: 630099, Новосибирская обл., г. Новосибирск, ул. Ядринцевская., дом 14, тел. +7(383) 222-26-74, официальный сайт: www.niikim.ru, e-mail: info@niikim.ru