ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ

диссертации Рыбалкиной Ольги Юрьевны "Антоциансодержащие растительные комплексы в терапии злокачественных новообразований и цитостатической анемии" представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальностям: 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Актуальность темы исследования Анемия выявляется почти у половины больных с солидными новообразованиями и не только является отрицательным прогностическим фактором в отношении продолжительности жизни, но и оказывает влияние на эффективность противоопухолевой терапии. Анемия, согласно данным European Cancer Anaemia Survey, занимает второе место среди гематологических осложнений цитостатической терапии, для коррекции которой применяют препараты, снижающие токсичность цитостатиков в отношении эритрона (эритропоэтин, витамины группы В, препараты железа, гормоны и др.). Недостатком этих средств являются выраженные побочные действия.

Актуальной задачей онкофармакологии по-прежнему является поиск новых веществ с целью создания на их основе лекарственных препаратов, повышающих эффективность противоопухолевой терапии и/или снижающих её токсическое воздействие на эритроидный росток кроветворения. Особый интерес в этом плане представляют фенольные соединения, в частности, антоцианы. Ярким примером растительных источников антоцианов являются плоды рябины обыкновенной (Sorbus aucuparia L.) и аронии черноплодной (Aronia melanocarpa (Michx.) Elliott) неоспоримой ценностью которых, является отсутствие токсичности, высокая биодоступность, а также широкий спектр биологической активности: противоопухолевой, антиоксидантной, противовоспалительной, противодиабетической, кардио-, нейро-, гепатопротекторной. Однако в научной литературе нет сведений об исследовании их активности на фоне полихимиотерапии. Настоящее исследование О.Ю. Рыбалкиной посвящено изучению влияния антоциансодержащих растительных комплексов из плодов Sorbus aucuparia L. и Aronia melanocarpa (Michx.) Elliott на развитие перевиваемых опухолей, эффективность химиотерапии, с оценкой механизмов коррекции с их помощью эритропоэзугнетающего действия цитостатиков и связи с этим, является чрезвычайно актуальным и своевременным.

Обоснованность результатов и выводов диссертации не вызывает сомнений, поскольку О.Ю. Рыбалкиной проведено комплексное исследование экспериментального материала на достаточном количестве наблюдений (1410 мышей-самок линии C57Bl/6). Согласно поставленным задачам выбраны современные высокоинформативные методологические подходы для исследования влияния антоциансодержащих комплексов на рост опухолей и объем метастазирования карциномы легких Льюис, рака легкого 67, меланомы В-6, а также эффективность цитостатической терапии циклофосфаном и доксорубицином, снижения её гематологической токсичности, изучения механизмов их антианемического действия (in vivo, in vitro и in silico). Следует отметить использование широкого спектра культуральных, гематологических, иммунологических методов исследования для изучения механизмов антианемического действия. Методом in silico (молекулярный докинг) проводили анализ взаимодействия с рецепторами TLR4, CCR2, IL-

4Rα, IFN-γ, PPAR-γ, EpoR, а механизмы защитного действия на ДНК клеток изучали путем учета аберраций хромосом и метода ДНК-комет.

Научная новизна. В работе впервые установлено что включение растительных комплексов в схему химиотерапии приводит к повышению противометастатической активности циклофосфана. Установлено разнонаправленное влияние комплексов из плодов S. Aucuparia и из плодов Aronia melanocarpa на эффективнотьь действия доксорубина на развитие карциномы легких Льюис. Комплекс из плодов S. Aucuparia усиливает ингибирующее действие доксорубицина, а комплекс из плодов Aronia melanocarpa не изменяет его эффективности Показано, что изолированное применение антоциансодержащих комплексов приводит к торможению роста первичного опухолевого узла у животных с меланомой В-16 и карциномой лёгких Льюис, а также процесса метастазирования у мышей с карциномой лёгких Льюис и раком лёгкого-67.

Впервые установлено снижение гематологической токсичности доксорубицина и циклофосфана с помощью антоциансодержащих комплексов из плодов S. aucuparia и A. melanocarpa у животных как с опухолью, так и без нее, проявляющееся в стимуляции восстановления преимущественно эритрона. Выявлена сопоставимость корректорного действия растительных комплексов с референс-препаратом эпоэтина-бета (рекормон). Установлены различия в эффективности действия антоциансодержащих комплексов. Комплекс из плодов S. aucuparia более эффективен на ранних сроках, тогда как антоциансодержащий комплекс из плодов A. melanocarpa ускоряет дифференцировку прекурсоров эритроидного ряда в костном мозге животных с опухолью в более поздние сроки исследования.

Автором впервые установлено что включение в схему химиотерапии антоциансодержащих комплексов из плодов S. aucuparia и A. melanocarpa приводит к активации как локального, так и дистантного механизмов регуляции эритрона. Впервые выявлено прямое действие растительных комплексов на эритроидные клетки-предшественники – КОЕ-Э. Важную роль в стимуляции регенерации подавленного доксорубицином эритропоэза с помощью антоциансодержащих комплексов из плодов S. aucuparia и A. melanocarpa играет их генопротекторное действие в отношении ядросодержащих клеток в костном мозге.

Теоретическая и практическая значимость. Особого внимания заслуживает теоретическая и практическая значимость диссертационной работы Рыбалкиной О.Ю. Теоретическая значимость исследования заключается в выявлении фармакологической активности антоциансодержащих комплексов из плодов S. aucuparia и A. melanocarpa, которая проявляется в повышении эффективности цитостатической терапии и снижении токсичности в отношении эритроидного ростка кроветворения. Практическим результатом выполненной работы может стать создание на основе исследуемых антоциансодержащих комплексов из S. aucuparia и A. melanocarpa новых отечественных препаратов, способных одновременно защитить организм от нежелательного побочного действия проводимой химиотерапии – анемии и повысить эффективность и результативность лечения.

Работа Рыбалкиной О.Ю. выполнена на высоком методологическом уровне, что подтверждается достаточным объёмом экспериментального материала с использованием современных методов исследований, соответствующих поставленным задачам, адекватными критериями статистической обработки данных. Поставленную цель в диссертационной работе следует считать достигнутой, полученные результаты,

обладающие научной новизной, весьма убедительными. Выводы диссертации логически вытекают из содержания работы, хорошо аргументированы и соответствуют поставленным цели и задачам.

Результаты диссертации, были апробированы на всероссийских и международных конференциях, опубликованы в 38 печатных работах, из них 12 статей – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, в том числе 7 – в изданиях, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования Scopus, Web of Science; 4 патента РФ на изобретение и 1 свидетельство о регистрации базы данных.

Принципиальных замечаний и вопросов к автореферату диссертации нет.

Заключение. Автореферат диссертации Рыбалкиной Ольги Юрьевны «Антоциансодержащие растительные комплексы в терапии злокачественных новообразований и цитостатической анемии» содержит решение важной задачи в области фармакологии и онкологии – изучены механизмы влияния антоциансодержащих растительных комплексов из плодов Sorbus aucuparia L. и Aronia melanocarpa (Michx.) Elliott на развитие перевиваемых опухолей и эффективность химиотерапии, получены новые данные о механизмах коррекции на эритропоэзугнетающее действие цитостатиков. По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости на основании автореферата можно сделать заключение о соответствии диссертационного исследования О.Ю. Рыбалкиной требованиям пункта 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а О.Ю Рыбалкина заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник
лаборатории фармакологических исследований
Федерального Государственного бюджетного учреждения науки
Новосибирского института органической
химии имени Н.Н. Ворожцова Сибирского
отделения Российской академии наук Жукова Наталья Анатольевна

Адрес учреждения: 630090, г. Новосибирск,
пр. Академика Лаврентьева, 9
Телефон: +7(951)362-00-11 e-mail: natachazuk.1958@yandex.ru

Подпись Н.А. Жуковой заверяю
Ученый секретарь НИОХ СО РАН, к.х.н. Бредихин Роман Андреевич

«24» ноября 2026 г.