ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, академика РАН

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

Актуальность диссертационного исследования. В настоящее время в онкологии наблюдается несомненный прогресс, связанный с внедрением новых схем медикаментозной терапии, позволяющих значительно повысить выживаемость больных со злокачественными новообразованиями, увеличить продолжительность их жизни. Применяемые в процессе лечения цитостатические препараты в большинстве случаев позволяют добиться ремиссии заболевания, и, нередко, полного излечения пациента. Однако они оказывают и токсическое влияние на организм даже в терапевтических дозировках. Наиболее уязвима к действию антибластомных средств кроветворная ткань в связи с высокой пролиферативной активностью составляющих ее элементов. Практически у половины онкологических больных регистрируется анемия, а под воздействием цитостатиков она проявляется у 90% пациентов.

В связи с этим становится очевидной необходимость повышения эффективности существующих и разработка новых патогенетически обоснованных методов борьбы с угнетением эритропоэза при антибластомной терапии.

Научная новизна исследования и полученных результатов диссертации. Научная новизна исследования является несомненной, Рыбалкиной Ольгой Юрьевной впервые подробно исследована группа природных соединений, ранее недооцененных экспериментаторами-фармакологами в качестве перспективных компонентов химиотерапевтических схем. Автором показана принципиальная возможность повышения эффективности антибластомного лечения и снижение гематологической токсичности доксорубицина и циклофосфана с помощью антоциансодержащих комплексов из плодов *S. aucuparia* и *A. melanocarpa*. Принципиально новыми являются данные о механизмах гемостимулирующего действия антоциансодержащих комплексов.

Достоверность и обоснованность результатов исследования, научных положений и выводов по диссертации. Обоснованность и достоверность научных положений и выводов диссертационного исследования О.Ю. Рыбалкиной достигнуты благодаря применению адекватных методов исследования, которые соответствуют поставленным в работе цели и задачам, а также корректному обобщению и анализу

большого объёма научных данных, полученных на репрезентативных выборках экспериментальных животных.

Практическая и теоретическая значимость работы. Полученные автором в ходе исследования данные расширяют имеющиеся представления о значимости природной группы веществ, такой, как антоцианы, для онкологической практики. Выявлена возможность повышения эффективности цитостатической терапии животных с перевиваемыми опухолями, стимуляции регенерации подавленного доксорубицином эритропоэза с помощью антоциансодержащих комплексов из плодов *S. aucuparia* и *A. melanocarpa*. Показано, что важную роль в этом играет их генопротекторное действие в отношении ядросодержащих клеток костного мозга.

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 противоопухолевого лечения.

Объём и структура работы. Диссертация Ольги Юрьевны Рыбалкиной изложена на 306 страницах машинописного текста, иллюстрирована 19 рисунками, 57 таблицами и состоит из введения, обзора литературы, описания применяемых материалов и методов, результатов собственных исследований и обсуждения, заключения, выводов, списка цитируемой литературы, включающего 368 источников, из которых 122 отечественных и 246 зарубежных.

Общая характеристика работы. Раздел «Введение» содержит информацию об актуальности исследования, о цели и задачах, необходимых для её достижения. Отражены новизна исследования, теоретическая и практическая значимость работы. Обоснована степень достоверности результатов исследования, приведён список публикаций и патентов по теме диссертационной работы, указан личный вклад автора в работу.

Обзор литературы освещает отечественные и зарубежные научные публикации по теме исследования. Проведён анализ большого объёма работ, в которых излагаются основные достижения и современное состояние противоопухолевой терапии злокачественных новообразований, информация о её побочных эффектах и основных способах их снижения, а также о фармакологических свойствах *S. aucuparia* и *A. melanocarpa*, химическом строении и биологической активности входящих в их состав БАВ.

В главе «Материалы и методы исследования» диссертационной работы даётся подробное описание условий содержания животных, дизайн экспериментов, модели и методы перевивки опухолей, имеются сведения об изучаемых образцах

антоциансодержащих комплексов и используемых цитостатических препаратах. Описаны методы, позволяющие изучить состояние системы крови животных после токсического воздействия антибластомных препаратов. Имеются данные о проведённом молекулярном докинге, а также использовании метода ДНК-комет в щелочной версии. Приведены методы статистической обработки полученных в ходе исследования данных.

В главе «Результаты исследования» описаны данные, полученные в ходе экспериментальной работы, при этом значения показателей представлены в виде таблиц, рисунков и гистограмм. На первом этапе изучено влияние антоциансодержащих комплексов из плодов *S. aucuparia* и *A. melanocarpa* на развитие перевиваемых опухолей и эффективность лечения животных циклофосфаном на моделях карциномы лёгких Льюис, рака лёгкого-67 и меланомы В-16. Выявлено умеренное торможение роста опухолей и метастазов антоциансодержащими комплексами и значительное повышение противометастатического действия антибластомного препарата; обнаружено снижение гематологической токсичности цитостатика, преимущественно в отношении эритропоэза. Следующий этап посвящен изучению действия антоциансодержащих комплексов *S. aucuparia* и *A. melanocarpa* на эритропоэз на фоне использования доксорубицина. Показано, что курсовое применение растительных комплексов *S. aucuparia* и *A. melanocarpa* на фоне развития доксорубицин-индуцированной миелосупрессии приводит к ускоренной регенерации эритроидного ростка кроветворения за счёт повышения функциональной активности предшественников эритропоэза, в результате чего наблюдается увеличение количества эритроидных клеток в костном мозге и в периферической крови. Важным аспектом работы является изучение механизмов стимулирующего действия изучаемых комплексов на эритропоэз, подавленный цитостатиком. Опираясь на данные культуральных исследований, иммуноферментного анализа и молекулярного докинга, автор выдвигает предположение об активации локального аппарата регуляции эритропоэза под действием антоциансодержащих комплексов вследствие их прямого взаимодействия с рецепторами макрофагов, которое приводит к повышению продукции этими клетками эритропоэтина. В целом результаты представленных исследований свидетельствуют о том, что в стимуляцию функционирования эритроидных клеток-предшественников АСК из *S. aucuparia* и *A. melanocarpa* вовлечены несколько ключевых механизмов контроля. Кроме того, автором выявлено генопротекторное действие, с которым, в свою очередь, связан эритропоэзстимулирующий эффект соединений.

Работа иллюстрирована таблицами, рисунками, позволяющими получить более полное представление о проведённом исследовании.

Обсуждение полученных результатов отражает анализ имеющихся в литературе данных в сопоставлении их с собственными данными.

Полнота публикаций основных положений и результатов диссертационного исследования. По теме диссертации опубликовано 38 печатных работ, 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 (все статьи опубликованы в журналах, отнесенных к категориям К1 и К2), в том числе 7 – в изданиях, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования Scopus, Web of Science; 21 тезис опубликован в материалах всероссийских и международных научных конференций. Также были получены 4 патента РФ на изобретение и 1 свидетельство о регистрации базы данных, что свидетельствует о практической значимости и оригинальности результатов диссертационного исследования.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации. Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК при Минобрнауки РФ и полностью отражает содержание диссертации, включая цель, задачи, методы, основные результаты, выводы и практические рекомендации.

Замечания и вопросы по диссертационной работе.

Существенных замечаний по работе нет, но в ходе ознакомления с диссертацией возникли несколько вопросов:

1. Какие механизмы, на Ваш взгляд, лежат в основе генопротекторного действия антоциансодержащих растительных комплексов?

2. Почему в экспериментах по изучению влияния антоциансодержащих растительных комплексов на эффективность химиотерапии не была предусмотрена группа референс-препарата? Как Вы думаете, какой препарат мог быть взят для сравнения?

Заключение

Диссертационная работа Ольги Юрьевны Рыбалкиной на тему «Антоциансодержащие растительные комплексы в терапии злокачественных новообразований и цитостатической анемии (экспериментальное исследование)», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, представляет собой самостоятельную и завершенную научно-квалификационную работу, в которой решена актуальная научная проблема фармакологии и онкологии по поиску новых лекарственных средств на основе природных источников для повышения

эффективности химиотерапии и снижения гематотоксичности у онкологических пациентов. Результаты имеют большой потенциал для практического применения в медицине.

С учетом актуальности, научной новизны, методического уровня, достоверности, теоретической и практической значимости диссертация Рыбалкиной Ольги Юрьевны полностью соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук. Автор данной работы заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Официальный оппонент:

профессор кафедры медицинской генетики
Института высшего и дополнительного профессионального
образования ФГБНУ «Медико-генетический научный центр
имени академика Н.П. Бочкова»,
доктор медицинских наук (3.3.6. (14.00.25) Фармакология, клиническая фармакология
(медицинские науки), 1.5.7. (03.00.15) Генетика
(медицинские науки)), профессор, академик РАН

Дурнев Андрей Дмитриевич_____«27»октября 2026г.

Подпись академика РАН А.Д. Дурнева заверяю
Ученый секретарь ФГБНУ «Медико-генетический научный центр
имени академика Н.П. Бочкова»,
кандидат медицинских наук_____ Воронина Екатерина Сергеевна

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»
Почтовый адрес: 115522, Москва, ул. Москворечье, дом 1
Телефон: +7(499) 612-86-07, e-mail: mgnc@med-gen.ru, сайт: https://med-gen.ru/