

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора биологических наук Коваль Ольги Александровны на диссертационную работу Касатовой Анны Исмагиловны на тему «Структурная организация почки при введении лития карбоната мышам с имплантированной меланомой кожи» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.22 – Клеточная биология (медицинские науки).

Актуальность избранной темы

На сегодняшний день онкологические заболевания являются социально и экономически значимой проблемой Российской Федерации. Несмотря на традиционные методы лечения, такие как хирургическая резекция и послеоперационная химиолучевая терапия, а также успехи таргетной иммунотерапии последних лет, достижение полного излечения остается сложной задачей. Бор-нейтронозахватная терапия представляет собой перспективный метод бинарной радиотерапии онкологических заболеваний, основанный на взаимодействии ионизирующего излучения с клетками, накопившими бор. В результате облучения эпитепловые нейтроны избирательно воздействуют на клетки, накопившие достаточное количество атомов бора-10. Исследование в данной области представляется актуальным, поскольку оно направлено непосредственно на решение важной социальной задачи увеличения продолжительности жизни людей с онкологическими заболеваниями. Автором предложено использовать литий-6 вместо бора-10, поскольку это может повысить эффективность терапии.

Новизна исследования и полученных результатов

Впервые было установлено, что литий накапливается в опухолевых клетках в концентрациях, требуемых для успешной нейтронозахватной терапии. Также были рассчитаны соотношения концентраций лития опухоль/нормальная ткань и опухоль/кровь, которые являются достаточными для проведения НЗТ. Было показано, что концентрация лития в почках после введения препарата превышает его концентрации в других органах и опухолях. В экспериментах на животных автором впервые было установлено, что морфологические изменения в почке по сравнению с контрольными животными, наблюдаются в первые три часа после введения лития карбоната, с последующим восстановлением исследуемых структур на 7-е сутки эксперимента. Полученные результаты подтверждены данными по экспрессии белковых маркеров острого повреждения почек - наблюдалось повышение уровня NGAL и Kim-1 через 30 минут после введения препарата и последующего их снижение до значений в контрольной группе к концу периода наблюдения.

Достоверность полученных результатов диссертационной работы подтверждается грамотной статистической обработкой полученных первичных данных и использованием дублирующих экспериментальных методик. В работе применены современные экспериментальные методы, проведено грамотное планирование различных контрольных групп – положительных и отрицательных контролей.

Разработанная автором схема введения лития карбоната может быть использована при проведении нейтронозахватной терапии мышам с перевитой меланомой кожи.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций

В исследовании автором поставлены 5 задач, которые успешно решены и позволяют заключить, что цель исследования достигнута. Научные положения, выводы и практические рекомендации подтверждены достаточным объемом изучаемого материала, адекватными и современными методами исследования и статистической обработки полученных данных, научно обоснованы и аргументированно представлены.

Внедрение результатов исследования. Публикация основных результатов в печати.

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу лаборатории РНФ-104 и сектора 9-21 ИЯФ СО РАН. Полученные материалы исследования применяются в учебном процессе кафедры ядерной медицины ФГАОУ ВО НГУ.

По теме диссертационной работы опубликованы 3 статьи в ведущих по данной специальности реферируемых высокорейтинговых международных реферируемых журналах: Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, Life и Journal of Applied Toxicology, что обеспечило доступность полученных результатов для международного сообщества ученых. Результаты проведенных исследований также были доложены и обсуждены на 4х международных и 4х российских конференциях и школах. Исследования, входящие в диссертационную работу, были поддержаны грантом РНФ. Таким образом, тематика проводимых исследований актуальна, а результаты исследований, представленные в рецензируемой диссертационной работе, достаточно полно опубликованы, апробированы и представлены научной общественности.

Структура и содержание диссертации.

Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав и заключения, содержит 146 страниц текста, 32 иллюстраций, 5 таблиц, список литературы включает 299 наименований. Диссертация четко структурирована, что облегчает восприятие и понимание полученных результатов.

Во введении освещается актуальность, степень разработанности темы исследования, цель, задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология и методы исследования, степень достоверности и апробация полученных результатов, публикации по теме диссертации, представлены выносимые на защиту научные положения. Отмечены ключевые моменты, определяющие личный вклад автора.

В первой главе проведен анализ литературы по теме диссертации, описаны характеристики препаратов лития, которые уже используются в медицине, а также изложены физические основы, определяющие возможность использования лития для нейтронозахватной терапии. В ходе анализа литературы, автор подробно описывает основные проблемы при клиническом использовании солей лития, фокусируя внимание на главном побочном эффекте данной группы препаратов – остром повреждении почек, и детально описывает морфологические проявления и методы диагностики данного состояния.

Вторая глава «Материал и методы» содержит описание дизайна исследования, использованных методов для *in vitro* и *in vivo* экспериментов. Детально описана процедура культивирования клеток, клеточные тесты и пробоподготовка образцов для анализа методом АЭС-ИСП, кроме того, представлено описание экспериментальной модели

перевитой опухоли. Гистологическое исследование с использованием рутинных методов окрашивания, а также иммуногистохимического анализа уровней экспрессии молекулярных маркеров позволяет провести оценку нефротоксичности лития карбоната на модельных животных. Трансмиссионная электронная микроскопия, как наиболее релевантный метод исследования повреждения почек, используется для детального исследования структурных изменений почки и дополняет результаты иммуногистохимии и световой микроскопии.

В третьей главе «Результаты исследований», которая состоит из двух основных разделов, описаны полученные результаты. В первом разделе описаны результаты *in vitro* экспериментов на 3 клеточных культурах. Проведена оценка цитотоксичности препаратов лития. Выявлено, что максимальная концентрация лития достигается при инкубации клеток меланомы кожи мыши B16 с лития карбонатом. Во втором разделе автор использует лития карбонат, как препарат, наиболее подходящий для экспериментов на мышинной модели с перевитой опухолью B16. Данный раздел посвящен изучению фармакокинетики лития карбоната, изменения количественных параметров отражено на графиках и в таблицах. Представлены данные о влиянии лития карбоната на структуру почки. На основании морфологического и иммуногистохимического исследования были выявлены обратимые изменения эпителия проксимальных канальцев. По данным трансмиссионной электронной микроскопии были детализированы изменения на уровне ультраструктуры эпителиоцитов и компонентов почечного фильтра. Результаты проиллюстрированы качественными микрофотографиями гистологических срезов.

В четвертой главе «Обсуждение результатов исследования» проведен анализ полученных результатов, проведено сравнение с опубликованными результатами других исследователей с учетом достаточного количества литературных источников.

В пяти выводах и трех практических рекомендациях сформулированы основные положения работы, определяющие ее теоретическую и практическую ценность.

Работа интересная, написана в динамичном стиле, а качество полученных в работе результатов характеризует Касатову Анну Исмагиловну как сложившегося специалиста в области клеточной биологии и экспериментальной медицины.

Замечания.

1. На Рис. 5 указано, что культура BJ-5ta состояла из крупных фибробластоподобных клеток, хотя на рисунке морфология клеток значительно отличается от фибробластов.
2. Результаты по изменению экспрессии маркера острого повреждения почек Kim-1 в работе представлены как в виде первичных данных (гистологические препараты, Рис. 29), так и расчетных данных (Рис. 30). Авторы ясно демонстрируют увеличение Kim-1 после введения препарата лития карбоната в дозе 400 мг/кг через 30 мин после введения (аналогично для белка NGAL, Рис. 31 и 32). Для полноты представления реакции почки на повреждение не хватило обсуждения механизма последующего быстрого снижения белков NGAL и Kim-1 к 90 мин после введения препарата.
3. В выводе №1 желательно было бы уточнить, в какой форме вводились бор и литий в указанных дозах.
4. В работе встречаются в небольшом количестве опечатки, например, "клеточная лития", вместо "клеточная линия" (Стр. 51).

Представленные замечания не носят принципиального характера, не меняют сущности полученных результатов, сформулированных выводов и не уменьшают достоинств представленной диссертационной работы, а направлены на уточнение и улучшение восприятия работы.

Заключение.

Диссертационная работа Касатовой Анны Исмагиловны на тему «Структурная организация почки при введении лития карбоната мышам с имплантированной меланомой кожи», выполненная под руководством кандидата медицинских наук Таскаевой Юлии Сергеевны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.22 – Клеточная биология является законченной квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научная задача – оценка возможности использования лития для нейтронозахватной терапии онкологических заболеваний. Диссертационная работа по своей актуальности, научной новизне, практической значимости, обоснованности и достоверности выводов полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 28.08.2017 №1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Касатова Анна Исмагиловна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.22 – Клеточная биология.

Официальный оппонент:

Ведущий научный сотрудник лаборатории биотехнологии ФГБУ Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ФГБУН ИХБФМ СО РАН), доктор биологических наук (03.01.03 -Молекулярная биология)



Коваль Ольга Александровна

630090, г. Новосибирск,
пр. Ак. Лаврентьева, 8
телефон: 8 (383) 363-51-90
e-mail: o.koval@niboch.nsc.ru

подпись д.б.н. Коваль О.А.
заверяю

Учёный секретарь ФГБУН
ИХБФМ СО РАН
телефон: 8 (383) 363-51-55
e-mail: secretary@niboch.nsc.ru
к.б.н.



Логашенко Евгения
Борисовна

дата отзыва: 30 октября 2024 г.