

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель директора по научной и образовательной деятельности
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,
доктор медицинских наук



А.В. Петровский

«28» 10 2024г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертации **Касатовой Анны Исмагиловны**

«Структурная организация почки после введения лития карбоната мышам с имплантированной меланомой кожи», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.22. Клеточная биология в диссертационный совет Д 21.2.046.05 на базе ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Актуальность темы выполненной работы и ее связь с соответствующей отраслью науки и практической деятельности

Применительно к области исследований научных специальностей 1.5.22. Клеточная биология работа соответствует изучению фундаментальных и прикладных аспектов накопления солей лития, потенциально агента для нейтронозахватной терапии (НЗТ) в опухолевых и нормальных клетках, а также механизмов развития патологических процессов, лежащих в основе поражения почки солями лития.

Актуальность выбранной темы определяется необходимостью расширения линейки туморотропных лекарственных препаратов для нейтронозахватной терапии (НЗТ). Использование изотопа ${}^6\text{Li}$ в качестве нейтронопоглощающего агента вместо ${}^{10}\text{B}$, позволяет использовать принципиально иные химические принципы для получения новых потенциальных лекарственных препаратов, также использовать новые фармакологические механизмы для направленной доставки нейтронопоглощающего агента в опухоль. Получение базовых знаний о безопасности, биораспределении и фармакокинетики йонных соединений лития *in vivo* и *in vitro*, является основой для дальнейшего поиска и разработки новых лекарственных препаратов для НЗТ на основе лития и определения

базовых принципов применения лития как дозоформирующего агента в НЗТ.

Таким образом, диссертационное исследование Касатовой Анны Исмагиловны посвященное изучению структурной организации почки после введения лития карбоната мышам с имплантированной меланомой кожи, является актуальным, своевременным и востребованным для медицинской науки и практики.

Новизна, достоверность и ценность полученных автором результатов

Установленные Касатовой Анной Исмагиловной базовые уровни интегрального и дифференциального накопления лития в здоровых и в опухолевых тканях, на примере карбоната лития, цитрата лития и хлорида лития являются отправной точкой для разработки новых литий-содержащих препаратов для НЗТ и определяют направления дальнейшего их изучения.

В результате выполненной работы впервые получены новые знания, касающиеся понимания фундаментальных закономерностей процессов, распределения йонных солей лития на клеточном и организменном уровне, что ранее было выполнено с точки зрения длительного систематического применения в неврологии и не имело практического значения с точки зрения применимости в области онкологии и лучевой терапии злокачественных опухолей, подразумевающей однократное введение больших доз лития (не менее 30 мг/кг). Показано, что накопление лития в опухолях лабораторных животных после перорального введения йонных солей лития может быть обеспечено только очень высокими, фактически токсическими дозами лития. Установлено, что после однократного введения препарата постепенно происходит восстановление функциональной пригодности почки через 7 дней. Это делает данное направление значимым с точки зрения и фундаментальных исследований, ввиду достаточно высокой востребованности препаратов лития в том числе еще и для психиатрии, неврологии и онконеврологии. В результате проведенного исследования, на основании комплексной оценки биологических эффектов от применения трех различных солей лития автор сформулировал важнейший ограничивающий критерий введения солей лития в НЗТ – тотальные для клеток почечных канальцев повреждения, а также направление развития неклинических исследований данного нового подхода для НЗТ: защита почечных канальцев при использовании соединений лития.

Таким образом, новизна, достоверность и ценность диссертации высока и не

вызывает сомнений.

Обоснованность научных положений и выводов

Обоснованность представленных в диссертационной работе научных положений и выводов основывается на корректно поставленных задачах, применении адекватных и современных методов исследования, статистической обработке данных.

Цель диссертации полностью решена и отражена сутью проведенных исследований, задачи соответствуют поставленной цели, выводы логично вытекают из полученных результатов и полностью отражают их содержание.

Полученные автором данные представлены микрофотографиями высокого качества, графиками и таблицами, а также грамотно обсуждаются с использованием данных актуальной научной литературы по изучаемой проблеме. Достоверность полученных данных не вызывает сомнения.

В своей работе Касатова Анна Исмагиловна использовала современный методологический подход к планированию и проведению диссертационного исследования. Несомненным достоинством данной работы является проведение исследования на достаточном количестве материала, с использованием набора методов *in vitro*, *in vivo* и *ex vivo* исследований. Полученные научные данные апробированы и доложены на научных и научно-практических конференциях.

Личный вклад автора

Касатовой Анной Исмагиловной проведено планирование и подбор моделей для проведения исследования, сформулированы его цели и задачи, выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы, отражающей современное состояние изучаемой проблемы, определен методологический подход, позволяющий наиболее полно решить поставленные в исследовании задачи, самостоятельно выполнены большая часть исследований, проведена статистическая обработка данных, интерпретированы и опубликованы результаты.

Значимость результатов для медицинской науки и клинической практики

Результаты проведенного исследования дополняют современные представления об особенностях патогенеза, и морфологии патологии почки, вызванной использованием

солей лития в однократных больших дозах.

Установлены ограничения и перспективы изучения солей лития как агента, потенциально пригодного для проведения НЗТ злокачественных опухолей.

Полученные базовые знания об особенностях накопления и выведения йонов лития в опухолевых и нормальных тканях, а также данные о токсическом воздействии на почки, является отправной точкой разработки стратегии создания и изучения новых классов литиевых препаратов для НЗТ и неврологии.

Структура и объем работы, оценка ее содержания и завершенности в целом

Диссертация выполнена по классической схеме, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Материалы диссертации представлены на 145 страницах машинописного текста, 32 комбинированных рисунках и 5 таблицах. Указатель использованной литературы содержит 299 источника, из которых 278 зарубежных изданий, что связано со слабой разработанностью тематики в России.

Соискателем Касатовой Анной Исмагиловной был проведен глубокий анализ полученных результатов с привлечением современных литературных источников. Материалы исследования изложены последовательно и подробно описаны. Полученные выводы и представленные положения, выносимые на защиту, логично вытекают из материалов диссертационной работы и являются научно обоснованными, соответствуют целям и задачам исследования.

Практические рекомендации логично вытекают из фактических результатов исследования. По материалам диссертации опубликованы 11 печатных работ, в том числе 3 статьи в научных журналах, включённых в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, и 3 статьи в журналах, входящем в международные реферативные базы данных и систем цитирования (Scopus, Web of Science).

Соответствие автореферата содержанию диссертации. Автореферат оформлен в соответствии с требованиями п.25 Положения о присуждении ученых степеней, логично

структурирован, полностью отражает содержание диссертации, все основные положения и выводы.

Работа соответствует паспорту научной специальности 1.5.22. Клеточная биология.

Замечания по работе

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению работы не имеется.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные Касатовой Анной Исмагиловной новые сведения о механизмах, структуре изменения физиологической активности в норме и при наличии экспериментальной опухоли мышей, формирования почечной патологии могут быть внедрены в учебный процесс в медицинских ВУЗах в соответствующих темах, а также служить основанием для разработки новых потенциальных лекарственных средств на основе лития для НЗТ и других направлений медицины.

Заключение

Диссертация Касатовой Анны Исмагиловны «Структурная организация почки после введения лития карбоната мышам с имплантированной меланомой кожи», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.22. Клеточная биология, является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной научной задачи - оценки перспективности лития, как основы для создания новых препаратов для НЗТ, имеющей существенное значение для клеточной биологии и радиологии. Полученные количественные данные о накоплении и выведении йонов лития в опухолевых и нормальных клетках, на клеточном и организменном уровнях, а также новые данные о токсическом воздействии солей лития на почки являются отправной точкой для дальнейшего развития нового направления создания препаратов НЗТ на основе лития, чтоб может способствовать увеличению эффективности лечения пациентов со злокачественными новообразованиями при помощи НЗТ и снижению стоимости такого лечения.

Диссертационная работа Касатовой Анны Исмагиловны по актуальности, научной новизне, практической, теоретической значимости и достоверности полученных

результатов, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям пункта 9 Положения «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в действующей редакции Постановлений Правительства Российской Федерации), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.22. Клеточная биология.

Отзыв был обсужден и одобрен на межлабораторной конференции отдела радионуклидной диагностики и терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Протокол № 10 от 22.10.2024 г.)

Заведующий лабораторией радионуклидных и лучевых технологий
в экспериментальной онкологии
НИИ клинической и экспериментальной радиологии
доктор биологических наук

Елена Юрьевна Григорьева

Заведующий лабораторией фармакологии и
токсикологии НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей
кандидат медицинских наук

Наталья Юрьевна Кульбачевская

Подписи Е.Ю Григорьевой и Н.Ю. Кульбачевской заверяю.

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России, кандидат медицинских наук



И.Ю. Кубасова

«25» 10 2024 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центра онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России).

Россия, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 24. Телефон: +7 (499) 324-14-19
Электронная почта: info@ronc.ru, Сайт: <https://www.ronc.ru/>.