

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА
24.1.204.02 НА БАЗЕ ФГБНУ «РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
ХИРУРГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Б.В. ПЕТРОВСКОГО»
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК**

аттестационное дело №_____

решение диссертационного совета от «28» сентября 2023 г. № 10
о присуждении Куделькиной Вере Владимировне, гражданке Российской
Федерации ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика противоопухолевого эффекта и токсического действия доксорубицина в составе PLGA-наночастиц на модели глиобластомы» по специальности 1.5.22. – Клеточная биология принята к защите 19 июня 2023 года протокол № 8 диссертационным советом 24.1.204.02, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» (119991, Москва, Абрикосовский пер., д. 2), сайт организации www.med.ru в соответствии с приказом Минобрнауки России № 833/нк от 12 июля 2022 г.

Соискатель Куделькина Вера Владимировна, 10 сентября 1981 года рождения, в 2014 году окончила с отличием биологический факультет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МГА имени К.И. Скрябина» по специальности биология. С 2013 по 2018 г. была младшим научным сотрудником, с 2018 г. по настоящее время работает научным сотрудником в лаборатории нейроморфологии Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А.П. Авцына Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского». Диссертация выполнена в Научно-исследовательском институте морфологии человека имени академика А.П.

Авцына Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского».

Научный руководитель: Макарова Ольга Васильевна, доктор медицинских наук, профессор, зав. лабораторией иммуноморфологии воспаления Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А.П. Авцына» Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского».

Официальные оппоненты: 1. Ерохина Мария Владиславовна, доктор биологических наук, заведующий лабораторией клеточной биологии отдела патоморфологии клеточной биологии и биохимии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (г. Москва). 2. Рыжова Марина Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий патологоанатомическим отделением, врач-патологоанатом Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, дали положительные отзывы на диссертацию (г. Москва).

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, в положительном отзыве, подписанным Шарафутдиновой Люцией Ахтямовной, профессором кафедры гистологии, доктором биологических наук по специальности клеточная биология, цитология, гистология, указано, что диссертация Куделькиной В.В. соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.22. – Клеточная

биология, а автор достоин присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.22. – Клеточная биология.

Соискатель имеет 18 опубликованных работы, из них 6 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных перечнем ВАК РФ, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты докторской на соискание ученой степени кандидата наук. Все публикации написаны в соавторстве. Общий объем публикаций 91 страница.

Наиболее значимые работы:

1. Мхитаров В.А., Макарова О.В., Федосеева В.В. (Куделькина В.В), Халанский А.С., Михайлова Л.П., Гельперина С.Э., Максименко О.О., Разживина В.А., Балабаньян В.Ю. Методика оценки объема экспериментальных опухолей с помощью 3D реконструирования// Клиническая и экспериментальная морфология. - 2015.-№4.- С. 42-47

2. Федосеева В.В. (Куделькина В.В.), Постовалова Е.А., Халанский А.С., Разживина В.А., Гельперина С.Э., Макарова О.В. Лекарственный патоморфоз глиобластомы 101.8 у крыс Вистар при лечении наноразмерной формой доксорубицина на основе полилактидных наночастиц// Современные технологии в медицине. - 2018. - Т. 10. - № 4. - С. 105-112

3. Куделькина В.В., Халанский А.С., Макарова О.В., Хомякова Т.И., Цветков И.С., Косырева А.М., Алексеева А.И., Максименко О.О., Разживина В.А., Гельперина С.Э. Сравнительная морфологическая и биохимическая характеристика токсического действия доксорубицина и PLGA-доксорубицина при лечении экспериментальной глиобластомы // Клиническая и экспериментальная морфология. - 2021. - № 1 (10). - С. 58-65.

Недостоверные сведения об опубликованных соискателем работах, в которых изложены основные научные результаты докторской, отсутствуют.

На автореферат поступили отзывы: 1. От кандидата биологических наук, доцента кафедры клеточной биологии и гистологии биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный

университет имени М. В. Ломоносова», Липиной Татьяны Владимировны (г. Москва) 2. От доктора медицинских наук, профессора, научного руководителя отдела фундаментальной патоморфологии, врача клинической лабораторной диагностики Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Абродимова Александра Юрьевича (г. Москва).

Отзывы положительные, критических замечаний в отзывах по представленной работе нет. Отзывы содержат информацию об актуальности настоящего исследования, новизне полученных результатов и значимости их для науки и практики. Отмечено, что диссертационная работа выполнена на высоком научном уровне, выводы диссертации достоверны, соответствуют поставленным задачам и в полном объеме отражают результаты исследования.

Выбор ведущей организации обоснован тем, что Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации в течение многих лет является одним из ведущих учреждений по изучению морфологии и молекулярной биологии глиобластомы и характеристике противоопухолевых и токсических эффектов наносомальных форм лекарственных веществ.

Выбор официальных оппонентов обоснован тем, что Ерохина Мария Владиславовна, доктор биологических наук, заведующий лабораторией клеточной биологии отдела патоморфологии, клеточной биологии и биохимии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» является признанным специалистом в области изучения клеточной и молекулярной биологии воспалительных и опухолевых процессов и поиску более эффективных подходов к их коррекции, в том числе наносомальными формами лекарственных веществ; Рыжова Марина Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий патологоанатомическим

отделением, врач-патологоанатом Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, является ведущим специалистом в области клеточной биологии, морфологической и молекулярно-биологической диагностики опухолей головного мозга и разработки новых подходов к их терапии.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем экспериментальных исследований решена актуальная научная задача – на модели глиобластомы 101.8 крыс установлено, что терапевтические дозы доксорубицина в PLGA-наночастицах по сравнению с доксорубицином оказывают более выраженное противоопухолевое и менее выраженное токсическое действие. Противоопухолевый эффект доксорубицина в PLGA-наночастицах характеризуется снижением пролиферативной активности опухолевых клеток, торможением роста опухоли, увеличением продолжительности жизни и выживаемости животных, тогда как противоопухолевый эффект терапевтических доз доксорубицина реализуется за счет увеличения числа гибнущих клеток опухоли и повышения продолжительности жизни. Выраженный противоопухолевый эффект терапевтических доз доксорубицина в PLGA-наночастицах сочетается с низкой нефро- и кардиотоксичностью.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что на модели глиобластомы 101.8 крысы получены новые данные о высокой противоопухолевой эффективности терапевтических доз доксорубицина в PLGA-наночастицах, которая реализуется за счет снижения пролиферативной активности опухолевых клеток, торможения роста опухоли, увеличения продолжительности жизни и выживаемости. Выявленные противоопухолевые эффекты связаны с селективным накоплением доксорубицина в составе PLGA в ткани опухоли.

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих базовых методов исследования: экспериментальной онкологии, морфологических, морфометрических, электронно-микроскопического, иммуноферментного анализа, гистохимический и иммуногистохимический методы. Проведена адекватная статистическая обработка, анализ и обобщение полученных данных.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики обосновывается тем, что полученные в исследовании данные о морфологической и иммуногистохимической характеристике противоопухолевого эффекта и токсического действия терапевтических доз доксорубицина и его PLGA-nanoформы на модели глиобластомы следует учитывать при разработке новых подходов к лечению глиобластомы у человека.

Достоверность результатов исследования определена их высокой воспроизводимостью и тем, что они были получены на сертифицированном современном оборудовании: автоматический биохимический анализатор Mindray Bs-120 (Китай), микропланшетный ридер Anthos 2010 (Австрия), использовании программы 3D реконструкции опухолей в программе Image-Pro Premiere (Media Cybernetics, США), обработки электронных изображений срезов Photoshop CS5 (Adobe Inc., США), полутонкие срезы изготавливали на ультрамикротоме 8800 Ultrotome III (LKB, Швеция), исследование образцов проводили на просвечивающем электронном микроскопе TEM Libra120 (Carl Zeiss, Германия), гистологические срезы изготавливали на микротоме Microm HM 340 (ThermoScientific, США), микроскопию гистологических препаратов проводили на микроскопе Leica DM 2500 (Германия).

Статистическая обработка количественных результатов исследования выполнена при помощи специализированного программного обеспечения STATISTICA 10.0 (StatSoft, Inc., США) с использованием критериев достоверности, адекватных поставленным задачам исследования.

Теория исследования построена на известных данных о том, что морфологические и иммуногистохимические методы являются «золотым стандартом» исследования лекарственного патоморфоза опухоли, а включение лекарственных веществ в наночастицы повышают их терапевтическую эффективность и снижают токсичность; идея базируется на том, что за счет сохранных гистогематических барьеров противоопухолевые вещества в составе наночастиц не проникают в нормальные ткани организма, а только в опухолевые и там задерживаются, постепенно высвобождая лекарственное вещество, за счет неполноценных сосудов опухоли и способности преодолевать гематоэнцефалический барьер. Использована экспериментальная проверка выдвинутых гипотез с последующим сравнением собственных результатов и данных, полученных ранее другими исследователями по проблеме доставки противоопухолевых веществ к опухолям мозга. Установлено совпадение части полученных результатов с данными, представленными в независимых источниках по изучаемой тематике, в частности о повышении противоопухолевой активности и снижении токсичности доксорубицина в составе полибутилцианакрилатных наночастиц.

Личный вклад соискателя состоит в анализе литературы, определении научной проблемы, формулировке цели и задач, планировании исследования, проведении экспериментов, статистической обработке и анализе полученных данных, интерпретации результатов, подготовке публикаций по выполненной работе.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было. Соискатель Куделькина Вера Владимировна ответила на все задаваемые в ходе заседания вопросы.

На заседании 28 сентября 2023 г. диссертационный совет постановил: за решение научной задачи – морфологическая и иммуногистохимическая

характеристика противоопухолевого эффекта и токсического действия доксорубицина в составе PLGA-наночастиц на модели глиобластомы, присудить Куделькиной В.В. ученую степень кандидата биологических наук по специальности 1.5.22 – Клеточная биология.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 6 докторов наук по специальности 1.5.22. – Клеточная биология (медицинские науки) из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за – 17, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета 24.1.204.02

член-корр. РАН, д.м.н., профессор



Людмила Михайловна Михалёва

Ученый секретарь диссертационного совета 24.1.204.02

д.б.н.

Анна Михайловна Косырева

«29» сентября 2023 г.