

**Отзыв**  
**на автореферат кандидатской диссертации**  
**Наволокина Никиты Александровича**  
**«Патоморфоз и механизмы гибели опухолевых клеток в культурах и**  
**перевитых опухолях под влиянием флавоноидсодержащих экстрактов»,**  
**представленной на соискание ученой степени**  
**кандидата медицинских наук**  
**по специальности**  
**14.03.02 – патологическая анатомия**  
**03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология**

Поиск новых эффективных и безопасных противоопухолевых средств является актуальной проблемой современной медицины. Среди подобных средств в настоящее время уделяется существенное внимание веществам растительного происхождения, таким как биофлавоноиды, у которых установлена способность усиливать эффект цитостатической терапии за счет ослабления её токсического действия на здоровые клетки, а также активировать апоптоз в опухолевых клетках.

Автором диссертационного исследования поставлена цель: выявить особенности патоморфоза опухолей различного гистогенеза, установить возможные механизмы гибели и резистентности опухолевых клеток в экспериментах на клеточных культурах опухолей человека (*in vitro*) и перевитых опухолях у животных (*in vivo*) под влиянием флавоноидсодержащих экстрактов (аврана, бессмертника и кукурузы).

8 задач исследования полностью отражают и раскрывают поставленную цель.

Автором впервые установлено, что экстракт аврана *in vitro* вызывает дозо-зависимое повреждение клеток опухолевых культур в виде вакуолизации цитоплазмы, округления формы клеток, кариорексиса, и их гибель путем некроза или апоптоза, существенно превосходящую гибель неопухолевых клеток. На широком спектре культур исследованы некоторые механизмы апоптоза, при этом показано, что апоптоз в опухолевых клетках

T-клеточного лимфобластного лейкоза Jurkat под влиянием флавоноидсодержащих экстрактов бессмертника и аврана реализуется через механизм активации каспаз (каспаза-3).

В экспериментах *in vivo* на трех видах перевиваемых опухолей оценены особенности морфологии и экспрессии маркеров ангиогенеза, пролиферации, аутофагии и апоптоза (EGFR, VEGF, Ki67, Вах, Bcl-2, p53, CD95 (Fas/APO-1), Fas-ligand и LC3B), при этом выявлен ряд различий, а именно, что в основе развития патоморфоза 2-3 степени рака почки РА, печени РС-1 и саркомы 45 в 80% наблюдений лежит апоптоз опухолевых клеток, развивающийся под влиянием экстракта аврана; особенностью патоморфоза опухоли мезенхимального происхождения саркомы 45 является разрастание стромы опухоли без признаков предшествующего некроза, а опухоли эпителиального происхождения (рака почки РА) – появление гигантских клеток.

Кроме опухолевой ткани, автором были исследованы паренхима внутренних органов и головной мозг и показано отсутствие развития выраженных дистрофических и некротических процессов в них при патоморфозе 2-3 степени в опухолевой ткани, развившемся при применении экстракта аврана. Увеличение массы тела и размеров органов иммунной системы у животных-опухоленосителей опытных групп, в отличие от контрольных, говорит об отсутствии интоксикации и иммуносупрессии при применении исследуемых веществ.

Автором определено, что морфологическим критерием и предиктором развития резистентности клеток опухоли (культур рака шейки матки HeLa и карциномы почки A498 и перевитых опухолей рака почки РА, рака печени РС-1 и саркомы 45) к воздействию флавоноидсодержащего экстракта аврана является экспрессия белка LC3B – маркера аутофагии. Однако в работе показана и возможность преодоления резистентности: так, аутофагосомы в опухолевых клетках рака шейки матки HeLa и аденокарциномы молочной

железы SK-BR-3 не образуются при адресной доставке экстракта аврана в клетку за счет его микрокапсулирования.

Заключение.

Результаты, полученные автором при исследовании флавоноидсодержащих растительных экстрактов, содержат убедительные аргументы в пользу их дальнейших разработок в качестве противоопухолевых средств, хотя необходимым этапом для этого является их стандартизация или выявление и характеристика конкретных активных компонентов, что находится за пределами специальностей, по которым представлена данная работа.

Достоверность полученных данных не вызывает сомнений и подтверждается объемом исследования, современным уровнем примененных методов, которые и адекватны целевому направлению работы. Выводы диссертационной работы соответствуют поставленным в ней задачам, а практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов. Замечаний по автореферату нет, он написан в соответствии с требованиями ВАК. По теме диссертации опубликовано 58 печатных работ, из них 26 в журналах из перечня ВАК, 12 в зарубежных изданиях, индексируемых Scopus и Web of Science; получено 6 патентов и подана 1 заявка на изобретение; опубликована глава в зарубежной монографии издательства Elsevier. Научные положения диссертации соответствуют формуле специальностей 14.03.02 – патологическая анатомия, 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

Таким образом, судя по автореферату, по своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов, работа Наволокина Никиты Александровича «Патоморфоз и механизмы гибели опухолевых клеток в культурах и перевитых опухолях под влиянием флавоноидсодержащих экстрактов» не только соответствует требованиям пункта 9, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842,

предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.03.02 – патологическая анатомия, 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология, но и превосходит эти требования по разнообразию задач, объему материала, количеству и уровню публикаций.

Главный научный сотрудник  
лаборатории иммунофенотипирования опухолей  
ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России,  
д.м.н., профессор  
Адрес: 344037, Г. Ростов-на-Дону,  
Ул. 14 – линия, д.63  
Тел. 8(863)3000-200, доб.571

12.03.2020



Согласна на сбор, обработку,  
хранение и передачу моих  
персональных данных

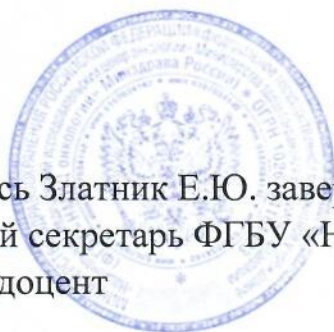
Златник Е.Ю.

Данные об авторе отзыва: Златник Елена Юрьевна - главный научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей, д.м.н., профессор (14.01.12 – онкология), профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России

344037, Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, 14-линия, 63.

Тел.+7 (863)200-10-00, +7 (863)300-10-00

e-mail: [onko-sekretar@mail.ru](mailto:onko-sekretar@mail.ru)



Подпись Златник Е.Ю. заверяю  
Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России  
д.б.н., доцент



Дженкова Е.А.