

Отзыв официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора, Быкова Владимира Николаевича на диссертацию Семенова Александра Леонидовича на тему: «Химиопрофилактика индуцированного гамма-излучением канцерогенеза в эксперименте», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Актуальность темы диссертации

В настоящее время проблема радиационно-индуцированного канцерогенеза приобретает все большую актуальность в связи с расширением областей применения ионизирующих излучений в различных сферах деятельности человека, сохраняющимся риском возникновения чрезвычайных ситуаций и катастроф, связанных с воздействием радиационного фактора, а также необходимостью профилактики негативных последствий длительного пребывания человека в космическом пространстве. В группе риска находятся пациенты, подвергающиеся лучевой терапии, или часто проходящие диагностические обследования с повышенной лучевой нагрузкой. Кроме того, в целом ряде случаев канцерогенез может рассматриваться как механизм сокращения продолжительности жизни после облучения в нелетальных дозах:

- при продолжительной лучевой терапии опухолей;
- при хроническом низкодозовом воздействии ионизирующих излучений, связанном с профессиональной деятельностью или проживанием на радиоактивно-загрязненной местности;
- в условиях длительного космического полета, разработка препаратов для обеспечения которого представляет серьезный вызов современной медицине.

В подобных ситуациях препараты, предотвращающие увеличение частоты развития опухолей после облучения, могут рассматриваться как потенциальные геропротекторы.

Изучению механизмов химического и радиационного канцерогенеза посвящены многочисленные исследования как в нашей стране, так и за рубежом. Известен целый ряд веществ, снижающих риск индукции опухолевого роста после воздействия химических веществ, тогда как исследований, посвященных фармакологической профилактике радиационного канцерогенеза, сравнительно немного. Из потенциальных кандидатов для использования в качестве средств химиопрофилактики радиационного канцерогенеза особый интерес представляют биофлаваноиды, сочетающие различные механизмы действия (прямая и непрямая антиоксидантная активность, торможение реакций образования свободных радикалов, повышение устойчивости к стрессовым воздействиям на клеточном уровне, модуляция апоптоза и ускорение репарации ДНК и др.) и безопасность при длительном применении. В связи с этим безусловно интересно и актуально экспериментальное изучение влияния подобных веществ на частоту формирования опухолей после воздействия гамма-облучения, предпринятое автором в настоящем исследовании.

При обосновании актуальности исследования, а также в последующих разделах «Введения» автор не приводит четкой формулировки научной задачи, которая решается в работе. Тем не менее, представленные материалы позволяют достаточно точно определить ее в разрезе изучения возможности снижения частоты радиационно-индуцированного канцерогенеза при применении препаратов растительного происхождения, полученных из женьшеня, элеутерококка, левзеи и лабазника, на фоне тотального воздействия гамма-облучения в нелетальных дозах.

Научная новизна

В представленном исследовании впервые проведена количественная оценка степени торможения радиационного канцерогенеза после воздействия гамма-облучения в нелетальной дозе (по показателю частоты возникновения доброкачественных и злокачественных опухолей различной локализации) на

фоне длительного применения α -дифторметилорнитина и препаратов на основе женьшеня обыкновенного, элеутерококка колючего, лабазника вязолистного, левзеи сафлоровидной.

Выявлена корреляция содержания ДНК в лейкоцитах крови на 30-е сутки после облучения с показателями частоты и множественности злокачественных новообразований репродуктивных и эндокринных органов.

Научно-практическая значимость диссертационной работы

Автором был выявлен ряд препаратов растительного происхождения, эффективно подавляющих радиационный канцерогенез. Эти препараты могут предлагаться в перспективе для дальнейшего клинического изучения в целях профилактики отдаленных онкологических последствий у групп населения, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения.

Описанная технология оценки генотоксичности на основе определения содержания ДНК в лейкоцитах крови может рекомендоваться для проведения экспериментального скрининга потенциальных химиопрофилактических препаратов, снижающих риск развития злокачественных новообразований в репродуктивных и эндокринных органах после облучения.

Оценка структуры и содержание работы.

Диссертационное исследование изложено на 130 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, обсуждения результатов и заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список литературы содержит 163 источника, из них 34 отечественных и 129 зарубежных. Диссертация содержит 10 таблиц и 29 рисунков.

Во введении автором отражаются актуальность тематики исследования, формулируются цели и задачи исследования, его научная новизна, практическая значимость, приводится методология и степень достоверности работы, а также положения, выносимые на защиту.

В **1-й главе** (Обзор литературы) автор описывает текущее состояние рассматриваемой проблемы и приводит данные по эпидемиологии радиационно-индуцированных злокачественных новообразований, описывает известные на в настоящее время средства для снижения последствий воздействия ионизирующего излучения, а также антиканцерогенную активность препаратов различных групп. К сожалению, автор не уделяет достаточного внимания обоснованию выбора растительных препаратов, которые в дальнейшем применялись при проведении экспериментальных исследований, а при описании возможных механизмов действия ограничивается общим понятием фитоадаптогенного эффекта.

Автор рассматривает биохимические показатели, которые могут применяться в качестве маркеров для ранней оценки риска развития радиационно-индуцированных новообразований, однако не проводит их сравнительной оценки.

Во **2 главе** (Материалы и методы) автором излагается схема эксперимента, характеристика лабораторных животных и изучаемых препаратов. Дается описание использованных в исследовании методик – метода индукции радиационного канцерогенеза, гистологического исследования, оценки нарушений структуры ДНК клеток крови. Перечисляются методы статистической обработки данных.

Несмотря на подробное изложение схемы введения препаратов, для каждого из них недостаточно точно указаны суточные и курсовые расчетные дозы в пересчете на единицу массы тела экспериментальных животных, что затрудняет экстраполяцию полученных данных на человека.

В **3 главе** (Результаты собственных исследований) автор представляет результаты собственных исследований.

Приводятся данные по сравнительному изучению частоты и множественности злокачественных и доброкачественных новообразований различной локализации после воздействия гамма-облучения на фоне применения α -дифторметилорнитина и препаратов на основе женьшеня

обыкновенного, элеутерококка колючего, лабазника вязолистного, левзеи сафлоровидной. Доказано, что радиационное воздействие сопровождается увеличением частоты канцерогенеза, а его подавление отмечалось в группах животных, которым перорально с питьевой водой вводили α -дифторметилорнитин, препараты женьшеня, элеутерококка и лабазника. Наибольшая эффективность регистрировалась после применения α -дифторметилорнитина и препарата женьшеня, а препараты элеутерококка и лабазника оказывали менее выраженное воздействие.

Выявлена корреляция содержания ДНК в лейкоцитах крови на ранние сроки после облучения с частотой и множественностью злокачественных новообразований репродуктивных и эндокринных органов.

Далее в обсуждении диссертант анализирует результаты исследования и производит их сопоставление с имеющимися литературными данными. Приводятся результаты определения химического состава сырья лабазника, которые в определенной степени можно характеризовать как новые данные, которые могут быть использованы в дальнейших исследованиях.

Диссертация заканчивается **выводами**, логично и полностью следующими из результатов работы и соответствующими задачам диссертации. Сформулированы практические рекомендации. Результаты и выводы диссертационной работы могут найти практическое применение в учреждениях, которые занимаются изучением средств профилактики отсроченных и отдаленных эффектов воздействия ионизирующих излучений на организм человека, а также разработкой и внедрением схем фармакологической коррекции последствий радиационной терапии опухолей.

Материалы диссертации полностью отражены в автореферате, а также в 17 опубликованных работах, из которых – 8 статьи в научных журналах, рекомендованных ВАК.

В ходе ознакомления с диссертацией возник ряд замечаний, не оказывающих принципиального влияния на в целом хорошее впечатление от работы и носящих редакционный и рекомендательный характер:

1. Учитывая, что в исследовании рассматриваются только четыре препарата растительного происхождения и не проводится их отбор, можно было бы более корректно сформулировать цель исследования.

2. При оценке значимости различий данных, представленных в альтернативной форме, было бы более корректно представить точный уровень значимости для каждой группы, а не ограничиваться их сравнительной оценкой с уровнем 0,05 без указания точных значений.

3. При анализе литературы целесообразно было бы уделить большее внимание описанию возможных механизмов действия. Автор делает упор на антиоксидантой активности и практически не уделяет внимание другим возможным эффектам изученных веществ. Вместе с тем, в последнее время множество исследований посвящено изучению эффектов биофлаваноидов на клеточном и молекулярном уровне, которые напрямую нельзя связать с антиокислительной активностью, что делает необходимым рассматривать их возможное влияние на организм более широко, чем «фитоадаптационная» активность.

Вопросы, требующие обсуждения в ходе диссертационной дискуссии:

1. Каковы общие механизмы действия фитоадаптогенов и каковы возможные механизмы профилактики радиационного канцерогенеза у известных химиопрепаратов? Насколько они сопоставимы?

2. Как сопоставить расчетные суточные дозы веществ, которые применялись в эксперименте, в пересчете на 1 кг массы тела, и эффективные дозы этих веществ для человека?

3. Является ли определение индекса ДНК общепринятым методом для оценки токсикогенных эффектов облучения и химических канцерогенов? Насколько корректно использование в диссертационном исследовании для этих целей исключительно экспресс-методов?

4. Почему в работе не представлены данные, отражающие содержания лейкоцитов в крови крыс через 30 сут после гамма-облучения на фоне введения препаратов на основе женьшеня и лабазника?

Заключение

Таким образом, диссертация Семенова Александра Леонидовича на тему «Химиопрофилактика индуцированного гамма-излучением канцерогенеза в эксперименте», представляемая к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология, является завершенной научно-квалификационной работой, положения которой решают научную задачу – определение препаратов растительного происхождения, эффективных для химиопрофилактики лучевого канцерогенеза, имеющую важное значение для отрасли знаний «медицина и здравоохранение».

Диссертационная работа Семенова А. Л. полностью соответствует критериям, содержащимся в п. 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (с изменениями от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.12 – онкология.

Официальный оппонент, научный сотрудник лаборатории продолжительности жизни и генетики старения ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)»

доктор медицинских наук, профессор

Быков В.Н.

141701, Московская область, г. Долгопрудный, Институтский переулок, д.9,
тел: +7 (495) 408–45–54

Подпись д.м.н., профессора Быкова В.Н. заверяю

Ученый секретарь МФТИ кандидат физико-математических наук, доцент

Скалько Ю.И.

М.П.



«14» ОКТОБРЯ 2019 года