

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора

Орлова Сергея Владимировича

на диссертационную работу Панченко Андрея Владимировича

на тему «Новый класс препаратов на основе продуктов гидролизного лигнина: обоснование применения в качестве средств сопроводительной химио- и лучевой терапии злокачественных новообразований (экспериментальное исследование)», представленной на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Актуальность темы

Несмотря на высокотехнологичные методы лечения, арсенал которых значительно расширился в последние годы, современная онкология широко использует традиционные химиотерапевтические средства и различные виды и режимы лучевого воздействия на опухоль. Эффективное лечение онкологических заболеваний связано с губительным воздействием на быстро делящиеся клетки злокачественных опухолей при сравнительно меньшем токсическом воздействии на здоровые быстро делящиеся клетки и ткани организма. Это приводит к развитию различных нежелательных явлений, причем частота подобных проявлений остается высокой. Необходимость сопутствующей коррекции осложнений основного лечения связана с ухудшением как качества жизни пациентов, так и со снижением доз, вплоть до отмены основного лечения, что негативно влияет на эффективность лечения. Своевременное выявление и коррекция осложнений улучшает прогноз лечения пациентов. Арсенал средств сопутствующей терапии

довольно широкий, но недостаточный. Применяются антиэметогенные средства, гемопозз-стимулирующие ростовые факторы, препараты антимикробной терапии и др. Однако применение этих препаратов ограничено короткими сроками, а лечение онкологических больных может длиться годами. Профилактика нарушения функционирования органов вследствие повреждения ксенобиотиками, к которым относятся и противоопухолевые препараты, важная и не до конца решенная проблема. Методы лучевого лечения занимают важное место в лечении злокачественных новообразований, в том числе при комбинированном лечении с химиотерапией и сопровождаются развитием лучевых дерматитов и поражением органов и тканей, находящихся как в зоне облучения, так и в следствие абскопальных эффектов. Проведенные автором исследования полифенольных соединений, на основе гидролизного лигнина, находится в ключе мировых исследований по поиску безопасных средств длительного применения для сопроводительной химио- и лучевой терапии злокачественных новообразований.

Научная новизна, обоснованность и достоверность полученных данных, научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна диссертационного исследования очевидна и заключается в том, что автором впервые проведены исследования новых полифенольных композиций на основе природного гидролизного лигнина, в том числе автором получен патент на одну из них. В ходе проведенного исследования на животных моделях получены убедительные данные, обосновывающие перспективность применения изучаемых композиций для сопроводительной терапии у онкологических пациентов.

Автором установлено, что композиция ВР-СЗ уменьшает

повреждающие и токсические эффекты химиотерапевтического воздействия и не уменьшает эффективность противоопухолевого действия ряда режимов.

Кроме того, автором общепринятыми радиобиологическими методами установлена радиозащитная эффективность композиции ВР-С2 и проведена оценка возможности её использования в сочетании с лучевым воздействием на опухоль в экспериментах.

Важно отметить то, что были получены данные о канцерогенной безопасности пожизненного введения композиции ВР-С3 в опыте на мышах и даже выявлено наличие антиканцерогенной активности. Также была проведена оценка фармакокинетики исследованных композиций.

Практическая значимость полученных результатов

Научная и практическая значимость работы не вызывает сомнения. Результаты диссертационной работы имеют важное теоретическое и клиническое значение. Значительно расширены знания о биологической активности класса полифенольных соединений на основе гидролизного лигнина, молекулярных клеточных мишенях действия, профиле токсичности и фармакокинетики. Результаты исследования расширяют представления о химической структуре полифенольных соединений, получаемых из лигнина. Автором получен большой фактический материал *in silico*, на различных моделях *in vitro* и *in vivo*, что стало возможным благодаря комплексу использованных методов экспериментальной онкологии, фармакологии, радиобиологии и химии. Широкое внедрение предложенного решения позволит расширить арсенал безопасных отечественных средств восстановительной медицины. Указанные средства могут быть использованы у онкологических пациентов, получающих химиотерапевтическое или лучевое лечение, для ускорения естественных регенеративных процессов в

организме. Наличие геропротекторной и антиканцерогенной активности у производных гидролизного лигнина может быть использовано для дальнейшей разработки средств первичной профилактики новообразований у человека.

Структура и содержания диссертации

Диссертация построена по классическому плану, изложена на 269 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы, детально характеризующей использованные материалы и методы исследования, главы с результатами собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического списка. Работа иллюстрирована большим количеством информативных таблиц и наглядных рисунков. Список литературы включает 353 источника, из них 309 на английском языке.

Во введении автором проведено обоснование актуальности исследования, четко сформулированы цель и задачи исследования.

В обзоре литературы проведен подробный анализ данных о нежелательных явлениях, ассоциированных с противоопухолевой терапией и рассмотрены существующие подходы к их лечению. Автором отдельно рассмотрен вопрос применения антиоксидантных соединений, к которым относятся изучаемые полифенольные композиции, совместно с проведением химиотерапии и лучевой терапии. Проведен анализ литературы по противоопухолевым эффектам различных полифенольных соединений и их эффектах в отношении токсических эффектов цитостатических препаратов в отношении нормальных тканей. Автором обобщены имеющиеся в литературе данные о биологических эффектах производных лигнина.

Во второй главе представлены материалы и методы исследования.

Глава четко структурирована, несмотря на многочисленные методы исследования и использованные разнообразные биологические модели. Исследование проведено на большом экспериментальном материале – в опытах использованы 1105 мышей и 921 крыса. Большое внимание было уделено тщательному статистическому анализу с применением адекватных критериев оценки.

Третья глава описывает результаты собственных исследований. В ней последовательно излагаются полученные данные по химическому составу, исследованию молекулярных мишеней действия полифенольного лиганда композиций. Приводятся данные фармакокинетического исследования, выполненного с помощью радиолигандного метода с тритиевой меткой. Далее автор приводит данные, касающиеся эффективности изучаемых композиций. Отдельно описаны результаты опытов по радиозащитной эффективности ВР-С2 на мышах и крысах и эффективности композиции ВР-С3. В отношении ВР-С2 описан механизм действия, который заключается в стимуляции гемопоэза, протективном действии на кишечный эпителий, в частности его стволовые клетки. Установлена оптимальная радиозащитная доза этой композиции. Далее автором приведены результаты опытов по сочетанному применению композиции ВР-С2 и лучевого воздействия на опухоль на моделях карциномы толстой кишки АКАТОЛ и лимфосаркоме Плисса. В отношении композиции ВР-С3, описаны результаты поиска оптимальной дозы и её эффективности при интоксикации организма животных циклофосфамидом и 5-фторурацилом. Описаны результаты определения антиоксидантной емкости в сравнении с дигидрокверцитином и аскорбиновой кислотой и оценки антиоксидантной активности композиции ВР-С3 в опыте *in vivo*. Раскрыт механизм действия композиции ВР-С3, который реализуется стимуляцией экстремедуллярного гемопоэза, защитой органов лимфопоэза и кишечного эпителия, антиоксидантным и противовоспалительным действием. Далее приводятся результаты

совместного применения композиции ВР-СЗ и химиотерапевтического лечения на моделях сарком мягких тканей, индуцированных введением бенз(а)пирена и спонтанных аденокарциномах молочной железы у мышей линии FVB, трансгенных по HER-2/neu. Установлено, что ВР-СЗ не снижает эффективность противоопухолевого циклофосфамидом, схемой САФ (циклофосфамид + доксорубицин + 5-фторурацил), гемцитабином, комбинацией гемцитабина с цисплатином. Далее автор описывает результаты опыта по канцерогенной безопасности пожизненного применения композиции ВР-СЗ в опытах у мышей. Установлено, что длительное введение ВР-СЗ самкам мышей SHR угнетает спонтанный канцерогенез, в частности опухолей молочной железы, и оказывает геропротекторное действие, проявляющееся в увеличении продолжительности жизни и замедлении возрастного выключения эстрального цикла.

В заключении автор обобщил и проанализировал полученные результаты исследования, сопоставил их с данными литературы, обсуждение построено в соответствие целью исследования, логично и последовательно.

Выводы исследования следуют из результатов исследования, соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации обосновывают дальнейшую клиническую апробацию исследованных полифенольных композиций ВР-С2 и ВР-СЗ в качестве средств сопроводительной терапии у онкологических больных. Кроме этого указывают на потенциал для их разработки в качестве средств профилактической медицины.

Материалы диссертации докладывались и обсуждались на научных различных региональных, всероссийских и международных конференциях. Диссертационное исследование было поддержано грантовыми проектами министерства образования и науки Российской Федерации и Российским научным фондом, что свидетельствует о высоком уровне работы. По

результатам диссертационного исследования автором опубликованы 20 работ, в том числе 15 статей в журналах, рекомендованных ВАК для публикации материалов докторских диссертаций, в том числе 11 статей в зарубежных высокорейтинговых журналах. Получен 1 патент на изобретение.

Автореферат и опубликованные по теме диссертации работы полностью отражают основное содержание диссертационного исследования.

Заключение

Актуальность, научная новизна, объем и методический уровень проведенных исследований, достоверность полученных данных, практическая значимость результатов, опубликованные работы по теме диссертации с результатами исследований позволяют заключить, что диссертационная работа Панченко Андрея Владимировича «Новый класс препаратов на основе продуктов гидролизного лигнина: обоснование применения в качестве средств сопроводительной химио- и лучевой терапии злокачественных новообразований (экспериментальное исследование)», основанная на большом экспериментальном материале, является научной квалификационной работой, в которой автором осуществлено решение актуальной научной проблемы современной онкологии – обоснование возможности применения композиций на основе гидролизного лигнина для сопроводительной терапии у онкологических пациентов.

По актуальности, новизне исследования, объему и методическому уровню проведенных исследований, научно-практической значимости работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» Постановления Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями от 01.10.18 г. №1168),

предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук, а диссертационное исследование Панченко А.В. может быть представлено в диссертационный совет к защите по специальности 14.01.12 - онкология

Официальный оппонент:

Директор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии»

доктор медицинских наук,

профессор, член–

корреспондент РАН



Орлов Сергей

Владимирович

25.12.2019

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии».

354376, Краснодарский край, г. Сочи, Адлерский р-н, с. Весёлое, ул. Мира, д. 177.

Тел./факс: +7 (862) 243-20-28

E-mail: mail@primatologia.ru