

Отзыв

официального оппонента 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)» на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Актуальность исследования

Современная онкология достигла значительных успехов в лечении с появлением ряда таргетных препаратов и развитием иммунотерапии. Несмотря на это, широким остается применение традиционных схем химиотерапии и комбинированного лечения. Метод лучевой терапии получил широкое применение и в современной онкологии. Лечебная доза как химиотерапевтического, так и лучевого воздействия, весьма близка к максимально переносимой, что сопровождается развитием нежелательных явлений в 50-90% случаев. В связи с этим важной проблемой в онкологии остается необходимость снизить токсичность химиотерапии, так как побочные эффекты приводят к увеличению интервалов между циклами химиотерапии или требуют снижения дозы, что ухудшает результаты лечения и качество жизни пациентов. Своевременное выявление и коррекция осложнений улучшает результат лечения пациентов.

Одной из актуальных проблем радиобиологии остается внедрение новых средств профилактики и терапии радиационных поражений. В настоящее время к клиническому применению в качестве радиопротекторов разрешены только несколько гематопозитических колониестимулирующих факторов. Ведутся широкие исследования антиоксидантов и антиоксидантных комплексов растительного происхождения, среди которых полифенолы, в качестве перспективных противолучевых средств ввиду хорошей переносимости и весьма высокой эффективности, доступности и возможности наработки в больших количествах.

Лигнин и его производные обладают низкой токсичностью и широким спектром биологических эффектов – противовирусным, противовоспалительным, антидиабетическим, противоопухолевым. Лигнины – наименее изученная группа

полифенолов в отношении их химиопрофилактического и химиотерапевтического потенциала. Это обуславливает актуальность диссертационного исследования нового класса полифенольных соединений на основе гидролизного лигнина – ВР-С2 и ВР-С3.

Научная новизна

Автором впервые проведены исследования нового класса комплексных полифенольных соединений на основе природного гидролизного лигнина и обоснована возможность их применения в качестве инновационных препаратов сопроводительной терапии у онкологических пациентов в экспериментах на животных.

Автором впервые изучены механизмы радиозащитного действия полифенольной композиции ВР-С2 и установлено, что она обладает таким действием в среднелетальном диапазоне доз при облучении всего тела у крыс и мышей с фактором изменения дозы 1,1-1,2.

Автором впервые определено влияние композиции ВР-С3 на повреждающие и токсические эффекты химиотерапевтического воздействия. В двух моделях показано, что композиция ВР-С3 не уменьшает противоопухолевую эффективность ряда цитостатических препаратов.

Впервые в хроническом опыте у мышей самок SHR проведена оценка канцерогенности композиции ВР-С3, показана безопасность длительного применения, наличие антиканцерогенной и геропротекторной активности.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных данных обеспечена достаточно большим числом наблюдений, проверкой гипотез на нескольких моделях и повторением экспериментов на разных видах животных. Всего в работе было использовано 1105 мышей и 921 крыс. Полученные в ходе исследования данные обработаны статистически.

По теме диссертационного исследования опубликовано 20 работ, в том числе 15 статей в журналах, рекомендованных ВАК для публикации материалов докторских диссертаций. Получен 1 патент на изобретение. Материалы диссертации

были представлены и обсуждались на региональных, общероссийских и международных научных конференциях.

Научная и практическая значимость работы не вызывает сомнения, так как в результате проведенного исследования разработан новый класс соединений на основе природного гидролизного лигнина, приведено фундаментальное обоснование возможности применения этих препаратов у онкологических пациентов, что позволяет проведение клинических исследований в будущем. Результаты исследования расширяют представления о биологических эффектах полифенольных соединений природного происхождения в целом, и на основе гидролизного лигнина, в частности. Автором получены данные, подтверждающие высокую степень безопасности рассматриваемых композиций. Установленные фармакологические эффекты, выражающиеся в защитном действии на пищеварительную и кроветворную системы организма при воздействии повреждающих факторов, позволяет рассматривать изученные композиции как модельную основу для получения новых молекул с определенным механизмом действия, что создает задел на перспективу.

Структура и содержание работы

Диссертационная работа построена традиционным образом, включает введение, главу с обзором литературных данных, главу, посвященную материалам и методам исследования, главу результатов собственных исследований, заключение, выводы и практические рекомендации. Работа изложена на 269 страницах, содержит 58 таблиц и 24 рисунка. Список литературы состоит из 353 источников, в том числе 309 зарубежных авторов.

Во введении автором обоснована актуальность темы исследования, четко сформулированы цель и задачи, которые позволяют достичь цель исследования.

В обзоре литературы рассматриваются вопросы, связанные с характером нежелательных явлений, ассоциированных с противоопухолевым лечением онкологических пациентов, обосновывается значимость улучшения качества лечения, в том числе путем применения средств сопроводительной терапии. Автором обосновывается выбор в качестве объекта исследования полифенольных композиций на основе гидролизного лигнина (BP-C2 и BP-C3). Рассмотрены

классификация полифенольных соединений, место производных лигнина и имеющиеся данные об их фармакологической активности. Учитывая тот факт, что полифенольным средствам присуща антиоксидантная активность, автором предметно описываются проблемы применения антиоксидантов совместно с проведением химиотерапии и лучевой терапии.

Во второй главе приводится подробное описание материалов и методов исследования. Использован широкий набор современных методов изучения онкологических процессов в эксперименте, адекватных поставленным задачам. Раздел хорошо систематизирован, включает характеристику объектов исследования и экспериментального материала. Следует отметить большой объем экспериментальных исследований с использованием в качестве моделей двух видов животных – мышей и крыс. Автором также использованы различные модели *in vitro* и *in silico*. Исследования радиозащитной эффективности композиции ВР-С2 проведены с использованием традиционных подходов в радиобиологии. В работе использовано большое количество онкологических моделей, с детальным описанием, в том числе модель, разработанная самим автором. Все экспериментальные данные были тщательно обработаны методами современного статистического анализа.

В третьей главе изложены результаты собственных исследований. Глава построена логично, соответствует по структуре изложения предыдущей. Автор приводит характеристику химической структуры изученных полифенольных соединений, молекулярные мишени их биологического действия и результаты фармакокинетических исследований.

Отдельно изложены исследования радиозащитной эффективности композиции ВР-С2 и механизмов ее действия. Автором установлено, что композиция ВР-С2 оказывает противолучевое действие при общем гамма-облучении в среднелетальном диапазоне доз. Оптимальная радиозащитная доза для крыс составляет 93,7 мг/кг, а для мышей – 81 мг/кг. Механизм действия композиции ВР-С2 связан со стимуляцией гемопоэза, защитой крипт кишечного эпителия и стволовых LGR5+ клеток. Отдельно исследованы эффекты композиции ВР-С2 при сочетании с лучевым воздействием на опухоль.

Далее описываются результаты исследований композиции ВР-С3. Автором

установлена оптимальная доза композиции, проведена оценка применения на моделях миелодепрессии, опосредованной воздействием циклофосфамида и 5-фторурацила. Установлены механизмы защитного действия композиции ВР-СЗ в отношении органов гемопоэза и кишечника. На моделях опухолевого роста проведена оценка сочетанного применения композиции ВР-СЗ с циклофосфамидом, схемой САФ (циклофосфамид + доксорубин + 5-фторурацил), гемцитабином, комбинацией гемцитабина с цисплатином. Показано, что ВР-СЗ не уменьшает эффективность противоопухолевого действия изученных цитостатиков. На модели сарком мягких тканей у мышей, индуцированных бенз(а)пиреном, выявлено, что композиция ВР-СЗ может оказывать собственное противоопухолевое действие.

В главе «Заключение и обсуждение» Панченко А.В. подводит итоги проведенного исследования, обобщает полученные результаты и анализирует их, сопоставляя с литературными данными.

Восемь выводов полностью отражают полученные результаты, соответствуют цели и задачам исследования. Практические рекомендации, сформулированные по результатам исследования, указывают на возможность внедрения полученного решения в клиническую практику после проведения клинических испытаний. Разработанные композиции могут быть использованы также в дальнейшей разработке средств профилактики злокачественных новообразований и/или негативных эффектов хронического радиационного воздействия в группах риска.

Автореферат содержит основные результаты исследований, полностью отражает содержание работы.

Замечаний по работе нет, но есть **вопросы** для дискуссии:

1. В качестве молекулярных мишеней действия лигнина автор определил несколько групп рецепторов, таких как глюкокортикоидные, аденозиновые, рецепторы дофамина, простагландина, серотонина и некоторые другие. Каким предполагаемым механизмом действия можно объединить столь разные рецепторы и в какой связи эти взаимодействия могут находиться с более известными антиоксидантным, хелаторным и антиферментным действиями лигнина?
2. Автор убедительно показал радиозащитное действие композиции ВР-С2, содержащей в своем составе одну четверть молибденовокислого аммония.

- Показано, что при введении ВР-С2 в организм животных в течение 2 недель уровень содержания молибдена в крови возрастал в 40 раз. Известно, что избыток этого микроэлемента в организме может оказывать негативное действие, в частности снижать содержание меди. В связи с этим, не считает ли автор более предпочтительным использовать препараты, не содержащие молибдата, например, композицию ВР-С3? Есть ли данные о том, что ВР-С3 также обладает радиопротекторными свойствами?
3. В своей работе автор убедительно показал, что композиция ВР-С3 оказывает защитное действие при лечении опухолей химиопрепаратами и при этом не снижает их противоопухолевую активность. Для оценки действия препарата было исследовано много различных параметров. Какой механизм, по мнению автора, является ведущим? Какую роль здесь играет интрагастральный способ введения ВР-С3 и защита кишечного эпителия от оксидативного стресса, а также от токсинов, выделяемых нормальной микробиотой? Будет ли также наблюдаться защитный эффект организма без снижения противоопухолевого действия химиопрепаратов при других способах введения ВР-С3?

Заключение

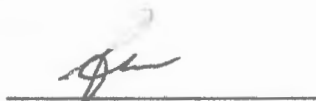
Диссертационная работа Панченко А.В. «Новый класс препаратов на основе продуктов гидролизного лигнина: обоснование применения в качестве средств сопроводительной химио- и лучевой терапии злокачественных новообразований (экспериментальное исследование)» основана на большом экспериментальном материале, является фундаментальным, научно-квалификационным исследованием, в котором решена задача по обоснованию применения нового класса полифенольных соединений на основе гидролизного лигнина для сопроводительной терапии в онкологии. Основные положения диссертационной работы представлены в публикациях и автореферате. Результаты исследования и сформулированные на их основе выводы обладают научной новизной и практической значимостью.

Представленное диссертационное исследование 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 его автор, Панченко Андрей Владимирович, заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 - онкология.

Официальный оппонент:

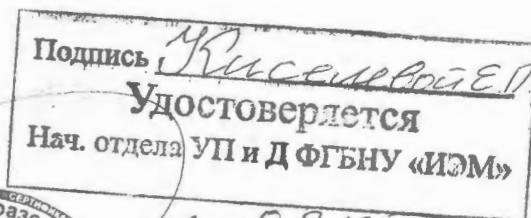
Ведущий научный сотрудник лаборатории иммунорегуляции отдела иммунологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»,
доктор медицинских наук,
доцент



Киселева Екатерина Прохоровна

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины» 197376, Санкт-Петербург, улица академика Павлова, 12. Сайт <https://iemsrb.ru>. Телефон: 8(812)234-68-68. E-mail: ekissele@yandex.ru

17.01.2020



О.В. Киселева