

«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный директор федерального государственного бюджетного учреждения «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН


_____ Кит Олег Иванович

11 октября _____ 2019 года

ОТЗЫВ

ведущей организации – федерального государственного бюджетного учреждения «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Семенова Александра Леонидовича на тему: «Химиопрофилактика индуцированного гамма-излучением канцерогенеза в эксперименте», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология

Актуальность темы диссертации

Одним из важных отдаленных последствий воздействия ионизирующего излучения на организм человека является возникновение злокачественных новообразований. Подобному воздействию могут подвергаться представители ряда различных профессий (медицинские работники, работники атомной промышленности и пр.) а также пациенты, подвергающиеся лучевой терапии или повторным диагностическим процедурам с использованием ионизирующего излучения. По данным Европейского комитета по радиационному риску за период 1946–1989 годы в

мире воздействие ионизирующего облучения привело к гибели от злокачественных новообразований не менее 60 млн человек.

Лучевая терапия, включая дистанционную гамма-терапию и брахитерапию, является неотъемлемой частью методов лечения рака, при этом лучевую терапию получают более половины всех онкологических больных. Это миллионы людей по всему миру. Таким образом, повышение эффективности лучевой терапии, связанное с уменьшением ранних и поздних побочных эффектов облучения, являются наиболее важными целями в этом направлении. Однако в последние годы увеличение ожидаемой продолжительности жизни приводит к росту озабоченности, связанной с долгосрочными последствиями лучевой терапии, включая вторичные злокачественные новообразования. Это может привести к снижению качества жизни пациентов, прошедших лучевую терапию, а также повлиять на экономическую эффективность лучевой терапии, особенно у детей. Одним из способов снижения риска возникновения злокачественных образований является применение средств для химиопрофилактики рака. При этом, в отличие от ингибиторов химического канцерогенеза, для радиационного канцерогенеза изучено только небольшое число веществ, тормозящих его развитие (к примеру, симвастатин, безафибрат), и они обладают побочными эффектами, ставящими под сомнение их использование в качестве средств для химиопрофилактики рака.

В связи с этим является актуальным поиск потенциальных средств для химиопрофилактики рака, способных тормозить радиационный канцерогенез и при этом не обладать существенными побочными эффектами при их длительном применении. Этим требованиям могут отвечать препараты на основе различных лекарственных растений.

Все вышесказанное обуславливает актуальность диссертационной работы Семенова Александра Леонидовича, посвященной химиопрофилактике индуцированного гамма-излучением канцерогенеза в эксперименте.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Общие научные положения в работе Семенова А.Л. основываются на данных литературы и собственных исследованиях.

Цели и задачи исследования, положения диссертационного исследования сформулированы ясно и убедительно, результаты достоверны и обоснованы, что обеспечивается достаточным количеством использованных в эксперименте животных, использованием адекватных задачам работы методов исследования и статистического анализа полученных данных.

Диссертационная работа изложена на 130 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, обсуждения результатов и заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 163 источников, в том числе 34 отечественных и 129 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 10 таблицами и 29 рисунками.

Во введении автор определяет актуальность исследования, цели и задачи, его научную новизну и практическую значимость, описывает методологию исследования, и представляет степень достоверности работы, результаты ее апробации и положения, выносимые на защиту.

В первой главе (Обзор литературы) автор приводит данные, касающиеся эпидемиологии отсроченных эффектов радиационных воздействий, включая последствия использования радиации в медицине, описывает изученные на текущий момент средства, ингибирующие лучевой канцерогенез и опыт их применения при воздействии ионизирующего облучения. Также автор описывает биохимические маркеры, имеющие потенциал для предсказания риска развития опухолей, вызванных радиацией, и дает представление о механизмах действия исследуемых препаратов.

Во второй главе (Материалы и методы) приводится характеристика использованных в эксперименте животных и условия их содержания, описываются индукция радиационного канцерогенеза и использованные в эксперименте препараты, подробно описывается дизайн исследования,

использованные в исследовании методики, статистическая обработка результатов.

Третья глава посвящена представлению результатов исследования, показано что тотальное γ -облучение самок крыс Вистар в дозе 4 Гр приводит к развитию новообразований у 70–80% животных; статистически значимо увеличивается частота всех новообразований по сравнению с интактными животными, возрастает частота и множественность новообразований трех групп: молочной железы, органов эндокринной и репродуктивной системы (гипофиз, надпочечники, матка, яичники), других локализаций (печень, почки, легкие, кишечник, кожа, забрюшинное пространство, нервная система, кроветворная система). Препарат сравнения альфа-дифторметилорнитин и выраженно тормозил радиационный канцерогенез, из исследованных препаратов растительного происхождения также выраженный тормозящий эффект показал препарат женьшеня, препараты элеутерококка и лабазника умеренно ингибировали радиационный канцерогенез. Показано что изменения индекса ДНК коррелируют с вариациями показателей частоты и множественности злокачественных новообразований в репродуктивных и эндокринных органах.

В **четвертой главе** представлено обсуждение результатов исследования, оценка полученных данных и сопоставление их с литературными источниками.

Выводы диссертации корректны, объективны и полностью соответствуют поставленным задачам. Представлены практические рекомендации. Список литературы полностью соответствует ссылкам в тексте.

Автореферат отражает основные положения диссертации.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна исследования не вызывает сомнений. В ходе экспериментальных исследований автором на достаточно большом

материале была впервые изучена активность препаратов женьшеня обыкновенного, элеутерококка колючего, лабазника вязолистного и левзеи сафлоровидной и препарата сравнения альфа-дифторметилорнитина на модели радиационного канцерогенеза, подтверждена пригодность данной модели для изучения средств химиопрофилактики отдаленных онкологических последствий ионизирующей радиации. Также была создана новая экспериментальная технология предикции эффективности средств профилактики радиационного канцерогенеза, основанная на определении степени восстановления ДНК крови через 1 месяц после лучевого воздействия.

Достоверность положений, выводов и рекомендаций подтверждена достаточным объемом экспериментального материала, применением современных методов исследований и статистической обработки полученных данных. Положения, выводы и практические рекомендации логичны и выражают суть проведенного диссертационного исследования.

Значимость полученных результатов для развития медицинской науки

Полученные Семеновым А.Л. в эксперименте данные показывают перспективность клинического изучения наиболее эффективных химиопрофилактических средств с целью профилактики отдаленных онкологических последствий у групп населения, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения.

Разработанная технология оценки генотоксичности после тестирующих лучевых воздействий может быть рекомендована для ускоренного скрининга в эксперименте потенциальных химиопрофилактических препаратов, способных предупреждать развитие злокачественных новообразований в репродуктивных и эндокринных органах, индуцированных ионизирующей радиацией.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты диссертационной работы могут быть использованы как основа для клинического изучения применения наиболее эффективных растительных средств с целью профилактики отдаленных онкологических последствий у групп населения, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения и для ускоренного скрининга в эксперименте потенциальных химиопрофилактических препаратов, а также в учебном процессе медицинских вузов.

Вопросы и замечания

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет. Вместе с тем возникли некоторые вопросы:

1. Учитывали ли Вы фазы эстрального цикла у самок, и если да, то как это отражалось на развитии радиационного канцерогенеза?
2. Могли бы Вы дать рекомендации по применению изученных профилактических средств для больных получающих лучевую терапию?

Заключение

Диссертационная работа Семенова Александра Леонидовича на тему «Химиопрофилактика индуцированного гамма-излучением канцерогенеза в эксперименте», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 14.01.12 – онкология, представляет собой законченное научное исследование, в котором содержится решение задачи поиска медикаментозных средств, снижающих риск отдаленных онкологических последствий γ -облучения.

По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости диссертация 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, Семенов Александр Леонидович,

заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Отзыв обсужден на заседании лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, протокол № 11 от 10.10.2019г.

Заместитель

генерального директора по науке
ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России
доктор биологических наук, профессор



Е.М. Франциянц

Подпись доктора биологических наук, профессора Франциянц Елены Михайловны «заверяю»

Ученый секретарь

ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России
доктор биологических наук, доцент



Е.А. Дженкова

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России)

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

Тел. 8 (863) 200-10-00, 8 (863) 300-02-00

e-mail: onko-secretar@mail.ru, сайт: www.rnioi.ru