

## ОТЗЫВ

официального оппонента д.м.н. Бланка Михаила Аркадьевича на автореферат и диссертацию Панченко Андрея Владимировича на тему: «Новый класс препаратов на основе продуктов гидролизного лигнина: обоснование применения в качестве сопроводительной химио- и лучевой терапии злокачественных новообразований (экспериментальное исследование)», представленную на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

**Актуальность** темы диссертации не вызывает сомнений и обусловлена необходимостью поиска лекарственных средств, направленных на нужды современной онкологии. Автор целенаправленно занялся изучением производных лигнина. Знаменательным является то, что ещё в 60-е годы в НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова под руководством Николая Васильевича Лазарева Владимир Фёдорович Рудаков изучал возможности использования в экспериментальной онкологии полифенолкарбоновые комплексы, получаемые путём водной экстракции из чаги. Через 30 лет в той же лаборатории под руководством Владимира Александровича Филова Валентина Николаевна Резцова проводила доклинические исследования олипифата, препарата, выделяемого из торфяного лигнина. Таким образом, исследование Андрея Владимировича можно рассматривать как новый виток в поиске эффективных лекарственных форм среди производных лигнина. Более того, в 80-е годы прошлого столетия в ВМА доктором Кожемякиным был создан препарат ризавам, который был доведён до фазы клинических испытаний. Следует отметить, что исследование диссертанта всецело лежит в русле длительной научной деятельности лаборатории, ранее возглавляемой профессором Владимиром Николаевичем Анисимовым.

### Научная новизна работы

Автором впервые проведено комплексное исследование

определены молекулярные мишени взаимодействия полифенольной основы, охарактеризованы её химический состав и фармакокинетика. Получен патент на геропротекторную композицию ВР-С3. Впервые выявлены биологические эффекты композиций ВР-С2 и ВР-С3 в экспериментах на животных, установлены и изучены механизмы радиопротекторного действия композиции ВР-С2.

Автором впервые выявлен протекторный эффект композиции ВР-С3 в отношении побочного действия циклофосамида и фторурацила. Также было показано, что при комбинации композиции ВР-С3 с цитотоксическими препаратами, применяемыми в настоящее время в клинической практике, не наблюдается снижение эффективности противоопухолевого действия.

Также впервые оценена безопасность длительного применения полифенольной композиции ВР-С3 в хроническом эксперименте на мышах-самках SHR. Выявлено наличие антиканцерогенной и геропротекторной активности.

Теоретическая значимость работы связана с тем, что значительно расширены представления о производных лигнина. Полученные данные о способности полифенольных производных гидролизного лигнина уменьшать токсические эффекты ксенобиотиков могут быть использованы в смежных отраслях, например, в ветеринарии, сельском хозяйстве.

Антиканцерогенная активность композиции ВР-С3 и радиопротекторные свойства композиции ВР-С2, учитывая высокий уровень безопасности, позволяют рекомендовать эти средства в качестве потенциальных для профилактики негативных отдаленных эффектов хронического химического или радиационного воздействия в группах риска.

### **Научно-практическая значимость**

Научная и практическая значимость работы не вызывают сомнения. Результаты работы имеют фундаментальный характер и расширяют

представления о механизмах действия и биологических эффектах изученных полифенольных производных гидролизного лигнина. Проведено экспериментальное обоснование применения комплексных полифенольных соединений на основе гидролизного лигнина для применения в качестве средств сопроводительной терапии у онкологических пациентов, получающих специфическое лекарственное и лучевое лечение. Внедрение предлагаемого решения в клиническую практику, вероятно, будет способствовать улучшению качества лечения онкологических пациентов.

Практическая значимость работы также связана с тем, что изученные композиции могут быть предложены к использованию в медицине в качестве средств профилактики первичных и вторичных новообразований.

### **Объём и структура диссертации**

Диссертационная работа Андрея Владимировича Панченко построена по традиционному плану и состоит из введения, 4 глав, первая из которых представлена обзором литературы, вторая посвящена описанию материалов и методов, третья содержит результаты собственных исследований, четвёртая являет собой заключение и обсуждение полученных данных, после чего следуют выводы, практические рекомендации, список литературы, список сокращений и благодарность коллегам. С моей точки зрения, список сокращений целесообразнее было бы разместить перед началом изложения текста, что упростило бы ознакомление с диссертацией.

Работа изложена на 267 страницах, включает 58 таблиц и 24 рисунка. Список литературы содержит библиографические данные на 364 источника, из которых 51 отечественные.

### **Оценка содержания работы**

**Во введении** автором обоснована актуальность проведённого экспериментального исследования, сформулированы цель и 7 задач, определены научная новизна, практическая значимость и положения,

выносимые на защиту. Основные положения диссертации отражены в 20 публикациях, в том числе в 15 научных статьях, опубликованных в журналах, рекомендованных ВАК, получен один патент на изобретение.

**В первой главе**, в обзоре литературы, автор достаточно подробно оценил современное состояние научных исследований, связанных с изучаемой проблемой. Структура этой главы соответствует собственному исследованию. Недостатком обзора, с моей точки зрения, является отсутствие исторической глубины, в особенности это касается отечественных работ, посвящённых фармакологии полифенольных соединений, получаемых из лигнинов. Однако это не снижает общей значимости диссертационной работы Андрея Владимировича. Автор достаточно объективно оценивает достоинства и недостатки современной классификации полифенольных соединений, их биологические эффекты, возможность применения в качестве противоопухолевых средств. Обоснованы вопросы выбора объектов исследования. Рассмотрены теоретические и практические аспекты применения антиоксидантов совместно с химио- и лучевой терапией, поскольку изучаемые полифенольные соединения обладают такими свойствами.

**Вторая глава**, посвящённая изложению материалов и методов исследования, содержит характеристики состава исследованных композиций (ВР-Сх-1, ВР-С3, ВР-С-2). Работа выполнена на большом экспериментальном материале - в опытах использованы более 2000 животных (1105 мышей и 921 крыса). Экспериментальные данные с использованием животных-биомоделей получены с применением современных методов исследования в объёме, соответствующем цели и задачам экспериментов. Они включают методики клинического наблюдения и инструментального обследования, диагностические лабораторные методы (гематологические, биохимические исследования) и патоморфологические методы исследования. Исследования радиозащитной эффективности композиции ВР-С2 проведены с помощью

традиционных методов радиобиологии. Статистическая обработка результатов исследования выполнена на современном уровне с применением необходимых критериев. Объем проанализированных экспериментальных данных достаточный, многие гипотезы проверены автором на нескольких моделях.

**В третьей главе изложены результаты собственных исследований.** Вначале автором представлены полученные данные о химическом составе и возможных молекулярных мишенях действия. Затем приведены результаты фармакокинетических экспериментов, которые позволяют получить определенное представление о полифенольной основе и созданных на её основе изучаемых композициях ВР-С2 и ВР-С3.

Далее автором приводятся результаты исследований радиозащитной эффективности композиции ВР-С2, высказаны предположения относительно механизмов радиозащитного действия и дана оценка влияния применяемого препарата на противоопухолевую эффективность лучевой терапии. Автором доказано наличие радиозащитной эффективности композиции ВР-С2 в диапазоне доз от 4 до 8 Гр на двух экспериментальных моделях. Следует отметить, что использованный в работе диапазон доз облучения соответствует моделированию лучевой болезни различных степеней тяжести.

Затем автор приводит результаты исследований биологических эффектов композиции ВР-С3 на моделях миелодепрессии, индуцированной введением циклофосфида и фторурацила. Результаты этих исследований позволили выявить защитное действие композиции ВР-С3, которое связано со стимуляцией экстрамедуллярного гемопоэза и протективным эффектом в отношении лимфопоэтических органов и кишечного эпителия, а также антиоксидантным и противовоспалительным действием. При проведении химиотерапии на моделях опухолевого роста у мышей автором установлено, что композиция ВР-С3 не снижает эффективность противоопухолевого лечения сарком мягких тканей циклофосфамидом и аденокарцином молочной

железы схемой САФ (циклофосфамид + доксорубин + фторурацил), гемцитабином, комбинацией гемцитабина с цисплатином. Кроме этого, у самцов мышей с саркомами мягких тканей введение ВР-С3 в монорежиме оказало собственное противоопухолевое действие, которое проявилось более выражено в конце периода наблюдения.

Отдельные исследования были посвящены вопросам безопасности длительного применения изучаемых композиций, что важно с учётом их курсового применения у пациентов. При изучении канцерогенности композиции ВР-С3 в опыте на мышах-самках, пожизненно получавших ВР-С3 с питьевой водой, автором были установлены антиканцерогенный и геропротекторный эффекты этой композиции.

**В четвёртой главе** проведено обобщение полученных результатов и дан сравнительный анализ со сведениями современной научной литературы. В результате анализа потенциальных терапевтических эффектов, выявленных в ходе экспериментальных исследований композиций ВР-С3 и ВР-С2, автор рекомендует использовать их в качестве перспективных средств сопроводительной терапии, при проведении лучевого и лекарственного лечения специфическими противоопухолевыми препаратами.

Выводы диссертации следуют из полученных результатов и полностью соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации корректны, раскрывают потенциал применения изученных композиций и могут быть использованы в качестве обоснований для будущих исследований.

Материалы диссертации докладывались и обсуждались на научных конференциях регионального, общероссийского и международного уровней. По теме диссертационной работы автором опубликовано 20 работ, в том числе 15 статей в журналах, рекомендованных ВАК для публикации материалов докторских диссертаций, и в 11 в зарубежных журналах. Получен 1 патент на изобретение.

Автореферат диссертации всецело отражает содержание работы, хорошо иллюстрирован.



**Вопрос** дискуссионного толка: на каком основании Вы, изучив три препарата, назвали свою работу «новый класс препаратов ...»? Мне кажется, было бы уместнее назвать «новая группа препаратов ...», тем более что в тексте диссертации именно так Вы сами и определяете.

**В качестве замечаний можно указать следующие:**

1. мне кажется, что название диссертации могло бы быть обозначено более удачно.
2. На странице 43 после подписи к рис. 2 следует указать авторов, а не ссылку на литературный источник.
3. На странице 62 читаем, что «во время облучения животных не подвергали седации или анестезии.». Вы достаточно много сделали. Поэтому нет необходимости писать о том, чего вы не делали.

Обозначенные замечания не носят принципиальный характер, и не повлияли на общую положительную оценку работы.

### **Заключение.**

Диссертационная работа 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)» является законченным научно-квалификационным исследованием, в котором на основании выполненных автором экспериментов решена научная проблема, имеющая существенное значение – предложена новая группа препаратов для поддерживающей терапии в период проведения противоопухолевого лечения. По объёму осуществлённых исследований, степени достоверности результатов, новизне и изложению представленная диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения ВАК МО РФ о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (в новой редакции постановления Правительства Российской

Федерации № 1168 от 01 октября 2018 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология, а её автор заслуживает присуждения искомой степени.

**Официальный оппонент**

Главный научный сотрудник

ФГБУ «Российский научный центр радиологии

и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

академик РАЕН, д.м.н.

mablank@mail.ru

+79119182350

15.01.2020

Бланк Михаил Аркадьевич

Подпись д.м.н, академика РАЕН, г.н.с. М.А. Бланка ЗАВЕРЯЮ.

Учёный секретарь ФГБУ  
«РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова»  
Минздрава России  
д.м.н. О.А. Бланк



197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Тельмановская, д. 70.

Тел.: +7 (812) 596-87-68

E-mail: [info@rrcrst.ru](mailto:info@rrcrst.ru)