

УТВЕРЖДАЮ

Директор

Федерального государственного
бюджетного научного учреждения

«Томский национальный

исследовательский медицинский центр

Российской академии наук»

член-корр РАН, д-р биол. наук,

профессор

В.А.Степанов



ОТЗЫВ

10.01.2020 г.

ведущей организации Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», о научно-практической значимости диссертационной работы 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 к защите в диссертационный совет Д 208.052.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Актуальность темы диссертационного исследования

Химиотерапия и лучевая терапия наряду с хирургическим лечением являются основными видами помощи онкологическим пациентам, которая направлена на лечение основного заболевания, однако согласно современным требованиям, должна обеспечивать удовлетворительное качество жизни пациента. Более 100 химиотерапевтических препаратов используются в онкологической практике, отдельно или в сочетании с другими лекарственными средствами или методами лечения. Несмотря на постоянное совершенствование возможностей химиотерапевтического и лучевого лечения, частота нежелательных явлений, связанных с получаемым лечением, остается на высоком уровне. Развитие нежелательных явлений у пациентов влечет ухудшение качества жизни, требует снижения доз

химиотерапии, вплоть до отмены, то есть невозможности продолжать лечение. Своевременное выявление и коррекция токсических явлений улучшает результат лечения пациентов. Это определяет актуальность поиска путей не только для лечения уже развившихся побочных эффектов, но и для их профилактики. В настоящее время арсенал средств поддерживающей терапии в онкологии включает различные лекарственные средства, применяемые симптоматически в зависимости от вида нежелательного явления, некоторые из них могут быть применены профилактически, как например, антиэметогенные средства при многодневной химиотерапии с высоким риском эметогенности. Однако сами эти средства не лишены недостатков, обладают собственными побочными эффектами, не могут применяться длительными курсами. Профилактика повреждения здоровых тканей и стимуляция естественных регенеративных процессов может быть достигнута при использовании нетоксичных препаратов, полученных на основе растительного сырья. Основные требования для таких препаратов – минимальная токсичность и отсутствие негативного влияния на противоопухолевый эффект специфического лечения.

Автор исследования сосредоточил внимание на полифенольных производных лигнина ВР-С2 и ВР-С3, а именно оценке механизмов их биологического действия, определении основных активных действующих веществ, их возможных молекулярных мишеней, исследовании безопасности и фармакокинетики. Полифенолы обладают широким спектром действия, включая антиоксидантное, антитоксическое, радиопротекторное действие. Новые водорастворимые композиции, полученные на основе лигнина, включают в свой состав активные металлы и витамины. В литературе крайне мало данных о биологической активности производных лигнина в целом и о потенциале их применения в онкологии, в частности.

Научная новизна исследования, достоверность и ценность полученных результатов, выводов

Научная новизна исследования заключается в том, что инновационные композиции на основе полифенолов получили научное обоснование в качестве средств восстановительной терапии в условиях экспериментальных исследований с использованием моделей злокачественного роста на мышах, подвергавшихся химиотерапии. Авторы применили комплексный подход для изучения свойств указанных композиций. Было показано радиозащитное действие в средне летальном диапазоне доз тотального облучения. Изучены механизмы радиомитигирующего действия этой композиции, которое связано со значительной перестройкой кроветворения, стимуляцией пролиферации клеток костного мозга, модификацией иммунного статуса, защитой и восстановлением слизистой кишечника, что способствует репарации радиационно индуцированных повреждений.

Авторы выявили защитный эффект композиции ВР-СЗ на нормальные ткани в условиях цитостатического воздействия, без уменьшения противоопухолевой активности. Изучаемые соединения были протестированы на животных моделях и показали высокую безопасность, а также выраженные гепатопротекторные и противоопухолевые свойства.

Композиция ВР-СЗ была протестирована на оценку канцерогенности в исследованиях на мышах, показана высокая ее безопасность, наличие гепатопротекторной и антиканцерогенной активности.

Достоверность полученных результатов очевидна, так как работа выполнена с соблюдением этических норм на большом экспериментальном материале (более 2000 особей экспериментальных животных) с использованием различных методов экспериментальной онкологии, радиобиологии, фармакологии, патоморфологии и химии. Обоснованность выносимых на защиту положений и выводов сомнений не вызывает. Выполненная работа представляет многогранное комплексное исследование. Чётко сформулированы цель и задачи исследования. Для достоверности результатов исследования были проведены на разных моделях, а также использованы методики *in vitro* и *in silico*. Получен большой объем

экспериментальных данных, который был проанализирован с использованием адекватного статистического анализа.

Получены новые данные, которые расширяют представления о биологических эффектах полифенольных соединений природного происхождения, полученных, в частности, на основе продуктов гидролизного лигнина. Результаты тестирования свидетельствуют о высокой степени безопасности исследованных композиций. Выявлено их защитное действие в отношении пищеварительной и кроветворной систем организма при воздействии повреждающих факторов. Это открывает перспективу рассматривать охарактеризованные композиции в качестве основы для получения новых препаратов, что представляет большой интерес для отечественного здравоохранения.

Значимость полученных результатов для медицинской науки и практики

Проведенное диссертантом комплексное экспериментальное исследование позволило получить надежные данные о протекторных свойствах водорастворимых композиций на основе продуктов гидролизного лигнина, которые могут 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.

Полученные данные открывают перспективные направления для разработки средств профилактики новообразований у человека на основе композиции ВР-СЗ, обладающей геропротекторной и антиканцерогенной активностью.

Результаты проведенного исследования убедительно свидетельствуют о наличии защитного эффекта ВР-СЗ в отношении различных быстро обновляемых тканей организма при проведении цитостатической терапии.

Важным фактом, установленным в исследовании, является отсутствие негативного влияния изучаемой композиции на эффективность химиотерапии, а с учетом безопасности длительного применения свидетельствует о возможности сочетанного длительного применения вместе с химиотерапией.

Установленные в работе свойства радиопротекторной композиции ВР-С2 дают основания для дальнейшей разработки ее в качестве профилактического средства при хроническом воздействии низких и средних доз радиации.

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность ООО «Нобель» (Россия), для подготовки заявки на получение разрешения на проведение международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования ВР-С2 для профилактики радиационно-индуцированных дерматитов у пациенток со злокачественными опухолями наружных половых органов (Фаза 1-2), а также в образовательную деятельность на Химическом факультете Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Обоснованность научных положений и сформулированных выводов диссертационной работы

Общие научные положения в работе Панченко А.В. основаны на анализе данных литературы и результатах собственных исследований. Исследование проводилось на различных модельных системах *in vitro*, *in silico* и *in vivo*. Были охарактеризованы потенциальные биологические мишени взаимодействия полифенольной основы изучаемых композиций, проведена оценка фармакокинетики. Проведена оценка безопасности при курсовом применении композиций ВР-С3 и ВР-С2. В опытах на лабораторных грызунах на моделях токсической миелодепрессии и энтерита были исследованы биологическая активность и эффективность композиции ВР-С3 в отношении снижения токсического действия ряда химиопрепаратов,

установлена эффективная протекторная доза препарата у мышей. В экспериментах на моделях спонтанного и индуцированного опухолевого роста у мышей было изучено влияние композиции ВР-СЗ на эффективность и токсичность химиопрепаратов. Радиобиологическими методами была изучена радиопротекторная эффективность композиции ВР-С2, установлена эффективная защитная доза препарата у мышей и крыс. На моделях перевиваемых опухолей была проведена оценка влияния композиции ВР-С2 на эффективность и побочные эффекты лучевого воздействия. Для оценки безопасности дополнительно проведено исследование канцерогенности изучаемых полифенольных композиций на примере ВР-СЗ у мышей-самок линии SHR, показавшее отсутствие канцерогенных свойств.

Диссертация изложена на 267 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований, заключения и обсуждения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка и приложения. Текст иллюстрирован 57 таблицами и 25 рисунками. Список литературы включает 364 источника, в том числе 313 иностранных авторов.

Во введении автор обосновывает актуальность выбранной темы диссертационного исследования, формулирует цель и задачи исследования, а также научную новизну, практическую значимость и положения, выносимые на защиту.

В первой главе представлен обзор литературы, включающий самые современные научные сведения по изучаемой проблеме. Автор приводит классификацию полифенольных соединений, определяя место и перспективность изученных им производных гидролизного лигнина. Учитывая, что полифенольным соединениям присущи антиоксидантные свойства, автор подробно разбирает вопросы совместного применения антиоксидантов с химиопрепаратами и с лучевым лечением. Представлены данные, характеризующие известные биологические эффекты полифенольных соединений на основе лигнина.

Во второй главе приводится подробная характеристика широкого спектра методов исследования, которые позволили решить сформулированные задачи и достичь поставленной цели.

Третья глава содержит результаты собственных исследований. Представлены полученные автором данные о потенциальных молекулярных мишенях действия, химической структуре и фармакокинетике полифенольной основы композиций ВР-С2 и ВР-С3. Далее приводятся результаты экспериментальных исследований по радиозащитной эффективности композиции полифенольного производного лигнина с молибдатом аммония – ВР-С2 – у крыс и мышей. Далее автором приводятся полученные данные о влиянии композиции ВР-С2 на противоопухолевое действие радиотерапии на моделях лимфосаркомы Плисса и аденокарциномы толстой кишки АКАТОЛ. Далее автор приводит данные по терапевтической эффективности полифенольной композиции ВР-С3 в опытах на мышах, определению антиоксидантной емкости ВР-С3 и ВР-С2 и антиоксидантной активности ВР-С3 у мышей BALB/c. Изучение воздействия ВР-С3 при сочетанном применении на эффективность химиотерапевтического лечения проведено на модели сарком мягких тканей, индуцированных бенз(а)пиреном у мышей, и на модели спонтанных опухолей молочной железы у мышей самок линии FVB, трансгенных по HER-2/neu. Завершается глава оценкой канцерогенности композиции ВР-С3 в хроническом опыте на мышах, в котором показана безопасность композиции, наличие у нее геропротекторной и антиканцерогенной активности.

Высокая значимость результатов работы определяется использованием наряду с перевиваемыми опухолями моделей химически индуцированного канцерогенеза и спонтанного злокачественного роста, как моделей, близких по биологическому поведению опухолям человека.

В заключении автор обобщил и проанализировал полученные результаты, сопоставляя их с литературными данными отечественных и

зарубежных исследований, посвященных изучаемой тематике. Анализ результатов проведен на высоком научном уровне.

Диссертация завершается восемью выводами, которые соответствуют задачам исследования, отражают полученные результаты, а также тремя практическими рекомендациями.

Научные положения, выводы, научно-практические рекомендации, сформулированные в диссертации, полностью проистекают из содержания работы, убедительно аргументированы и не вызывают сомнений.

Основные положения диссертации представлены в материалах симпозиумов, научных конференций, а также в отечественных и высокорейтинговых зарубежных научно-практических журналах (2012-2019 гг.). Работа выполнялась при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации в рамках Федеральной целевой программы (2009-2013 гг.) и Российского научного фонда (2016-2018 гг.), что свидетельствует о том, что работа проходила всестороннюю экспертную оценку на всех этапах ее выполнения.

Автореферат отражает основные положения диссертации.

Рекомендации по использованию результатов диссертации

Результаты проведенного исследования позволяют сделать вывод о наличии защитных свойств у композиции ВР-С3 в условиях токсического действия различных цитостатических агентов в отношении нормальных тканей без уменьшения противоопухолевой активности. Установлены радиопротекторные свойства у композиции ВР-С2, что может быть в перспективе применено у онкологических пациентов для сопроводительной терапии с целью уменьшения токсического действия химиотерапии, проявляющегося в повреждении системы гемопоза, кишечного эпителия и для профилактики негативных эффектов хронического радиационного воздействия.

Практическое применение может найти композиция ВР-С3 в качестве средства химиопрофилактики первичных и вторичных новообразований у человека. В связи с установленным высоким терапевтическим потенциалом полифенольных композиций на основе продуктов гидролизного лигнина перспективны дальнейшие исследования в этом направлении.

Замечания

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

Вопрос: какие преимущества имеют препараты, на основе продуктов гидролизного лигнина, исследованные в работе, по сравнению с другими производными полифенолов. Как это отражается на их биологической активности.

К числу замечаний можно отнести допущенные при оформлении единичные стилистические неточности, что не влияет на общую положительную оценку данной работы.

Заключение

Диссертация 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)», представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология, является научно-квалификационной работой, в которой автором исследования разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение крупной научной проблемы –научного обоснования применения природных препаратов на основе продуктов гидролизного лигнина в качестве средств сопроводительной терапии при химио- и лучевой терапии злокачественных новообразований, имеющей важное значение для онкологии.

Диссертационная работа выполнена на высоком научном и методическом уровне и полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» утвержденного

Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (с изменениями от 01 октября 2018 г. №1168), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук, а её автор Панченко А.В. заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология

Диссертация и отзыв на диссертацию 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)» обсужден на заседании отделения экспериментальной онкологии Научно-исследовательского института онкологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», протокол №_91__ от _10_ января 2020 г.

Заведующий лабораторией
молекулярной онкологии и иммунологии
Научно-исследовательского института
онкологии Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук»,
доктор биологических наук, профессор,
член-корреспондент
Российской академии наук



Чердынцева Н.В.

Адрес: 634009. Россия, г. Томск, пер. Кооперативный 5.
Тел.: 8 (3822) 51-10-39, Факс: 8 (3822) 28-26-76, E-mail: nvch@tnimc.ru

Подпись Н.В. Чердынцевой заверяю
Учёный секретарь Томского НИМЦ
к.б.н.

дата 10.01.2020 г.



Хитринская И.Ю.