

Отзыв

на автореферат диссертации Вагина Константина Николаевича на тему: «Разработка противорадиационного защитного препарата на основе веществ микробного происхождения» на соискание ученой степени доктора биологических наук.

Актуальность темы исследования. Неблагоприятная экологическая обстановка обуславливает резкое возрастание техногенной нагрузки на биосферу и определяет условия существования на планете. В ряде регионов России содержание радиоактивных и химических токсичных веществ в компонентах природной среды превышает безопасные пределы. Установлено, что облучение живого организма даже в сравнительно небольших дозах вызывает нарушение метаболизма, влияет на иммунную реактивность, синтез ДНК и др.. Результаты проведенных в последние годы исследований в радиобиологии показали, что вещества микробного происхождения обладают радиозащитным действием. Одним из ведущих механизмов противолучевого действия средств микробного происхождения признается усиление эндогенной продукции одного или нескольких цитокинов, (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-6), колониестимулирующего фактора (КСФ), туморнекротического фактора (ТНФ- α) и др.. Цитокины, в свою очередь, оказывают регулирующее влияние на гомеостаз, обеспечивают преодоление миелосупрессии, повышают выживаемость животных.

Отечественными и зарубежными исследователями при изучении различных аспектов механизма противолучевого действия накоплен новый экспериментальный материал, свидетельствующий о способности веществ микробного происхождения (ВМП) повышать радиорезистентность млекопитающих к облучению. Использование средств микробного происхождения в целях повышения радиорезистентности организма и эффективности лечения лучевой болезни актуально в связи с проблемами радиоактивного загрязнения и опасности техногенных катастроф. Особенностью этих средств является широкий спектр действия в сочетании с отсутствием выраженной токсичности. Различные микробные антигены обладают способностью снижать смертность облученных животных и выраженность проявлений экспериментальной острой лучевой болезни за счет активизации фагоцитарной функции клеток системы мононуклеаров в крови и тканях, повышения устойчивости к экзогенным инфекциям, способности к образованию антител за счет увеличения числа антителопродуцирующих клеток. В связи с этим поиск веществ микробного происхождения для повышения радиорезистентности животных является одним из важнейших направлений решения проблемы профилактики и терапии острой лучевой болезни.

Степень разработанности темы. Сотрудниками ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ» разработана технология изготовления радиозащитного препарата на основе веществ микробного происхождения – микробного полиантигена (Мухаметшин И.Р., 2002; Равилов А.З., Низамов Р.Н., Конюхов Г.В. и др., 2004; Рахматуллина Г.И., 2012). Хотя он и обеспечивает достаточно высокую радиорезистентность организма (65-70%-ную защиту летально облученных животных при использовании препарата за 30 сут до облучения), однако применение его с лечебной целью усугубляет течение острой лучевой болезни (ОЛБ), что связано с наличием в ее составе живых микробных клеток, а также высокотоксичного формалина, используемого в препарате в качестве детоксиканта для инактивации эндотоксина *E.coli*.

Вместе с тем из данных литературы известно, что микроорганизмы в процессе роста на жидких питательных средах экспрессируют уникальный набор биологически активных веществ (Ткаченко Е.И. и др., 2005).

Так, *E.coli* в процессе жизнедеятельности продуцирует антибактериальные субстанции, ферменты, антигены, энтеро- и экзотоксины (Зароза В.Г., 1991), цитокины (Пепоян А.З и др., 2001, 2015; Kurup, A. 2020), которые в отдельности и в сочетании друг с другом обладают радиозащитными свойствами (Диковенко Е.А. и др 1971; Дуда В.И. и др., 1980; Мальцев В.Н. и др., 1994; Konijnenberg, M. 2020; Hughes, J. 2020). Следовательно, получение продуктов метаболизма *E.coli* и применение их в качестве радиозащитных средств, является перспективным направлением в области разработки современных биологических радиопротекторов.

В связи с этим разработка, создание и применение новых экономичных и экологичных приемов и методов получения продуктов метаболизма *E.coli* и использование их как для профилактики, так и для лечения радиационных поражений организма, являются одной из важнейших проблем промышленной биотехнологии и получения радиозащитных средств двойного назначения.

Цель исследований – разработка радиозащитных препаратов на основе веществ микробного происхождения.

Научная новизна. Диссертантом впервые научно обоснована и экспериментально подтверждена возможность получения и целесообразность использования радиозащитного препарата на основе продуктов метаболизма *E. coli*, *B. bifidum* и *B. subtilis* экспрессируемых микроорганизмом в культуральную жидкость в процессе его жизнедеятельности.

С учетом биологического действия активных субстанций – микробных метаболитов штаммов-продуцентов сконструирован радиозащитный препарат нового поколения, обладающий бифункциональными свойствами, обеспечивая радиозащиту облученного организма как при профилактическом, так и лечебном применении в условиях радиационного стресса.

Установлено, что формирование радиорезистентности организма на фоне применения биорадиопротектора реализуется путем ингибирования синтеза радиотоксинов, радиосенсибилизаторов, активации синтеза иммуноглобулинов, цитокинов, коррекции системы иммуногемопоза и антиоксидантной системы, обеспечивающие повышение выживаемости летально облученных гамма-лучами животных.

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные автором результаты расширяют представление о ведущих механизмах противолучевого действия препаратов, содержащих продукты микробного синтеза (метаболизма), которые будут востребованы при создании более совершенных радиофармакологических средств, в полной мере отвечающих требованиям фармакотерапии и позволяющих продемонстрировать потенциальные последствия радиотоксинемии, радиосенсибилизации и радиоиндуцированного апатоза стволовых клеток системы иммуногемопоза – основных детерминантов выживаемости организма при радиотоксинемии.

Практическая значимость работы определяется тем, что для специфической профилактики и лечения радиационных поражений предложен препарат на основе продуктов микробного метаболизма и природных минералов. Полученный радиозащитный препарат позволяет использовать его как профилактическое, так и лечебное средство на облученных в летальных дозах лабораторных и сельскохозяйственных животных. Сценарий применения данного средства актуален для военных, спецподразделений, спасателей, сотрудников атомных объектов на случай необходимости устранения аварийных ситуации, для оказания экстренной помощи пострадавшим животным в результате этих аварий. Результаты исследований использованы при составлении нормативных документов: «Методические рекомендации по использованию ионизирующего излучения для инактивации возбудителей инфекционных болезней сельскохозяйственных животных», утвержденные Отделением сельскохозяйственных наук РАН от 26 декабря 2019 г.; «Способ получения препарата для профилактики и лечения радиационных поражений организма животных и способ профилактики и лечения радиационных поражений организма животных» Патент на изобретение RU 2697828 C1, 21 августа 2019 г. заявка № 2019117190 от 03 июня 2019 г.; «Методические рекомендации по лечению и профилактике комбинированных поражений животных ионизирующим излучением, микотоксинами и химическими агентами», утвержденные Отделением сельскохозяйственных наук РАН от 25 октября 2018 года; «Методические рекомендации по профилактике и лечению радиационных поражений», утвержденные Отделением сельскохозяйственных наук РАН от 25 октября 2018 года; «Рекомендации по применению радиозащитного препарата на основе продуктов микробного метаболизма и природных минералов (ПМЕС)», утвержденные директором ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ» 10 июня 2010 г.; лабораторный регламент «Лечебно-профилактический лиофилизированный радиозащитный препарат на основе продуктов микробного метаболизма и природных минералов», утвержденный директором ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ» 09 ноября 2011 г. и лабораторный регламент «Трехкомпонентный радиозащитный препарат «ФЗМ» на основе метаболитов бактерий *Bifidobacterium bifidum*, фитопрепарата куркумы и биологической кормовой добавки «Вита-Форце М», утвержденный директором ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ» 8 сентября 2020 г.

Все исследования выполнены в полном соответствии с поставленной целью и задачами диссертации.

По материалам диссертации опубликовано 45 научных работ, в том числе 16 – в научных журналах из перечня ВАК, 4 – в журналах, индексируемых в международных системах цитирования (Web of Science, Scopus) и 5 патентах на изобретение Российской Федерации.

Диссертационная работа Вагина Константина Николаевича на тему: «Разработка противорадиационного защитного препарата на основе веществ микробного происхождения»

выполнена на высоком методическом уровне с применением современных методов исследования. Является научно-квалификационной работой, имеющей большое значение для ветеринарии, ветеринарной санитарии, экологии, зоогигиены и ветеринарно-санитарной экспертизы, радиобиологии, научных и учебных целей. По актуальности, научной новизне и практическому значению полученных данных, диссертация Вагина Константина Николаевича отвечает критериям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», а ее автор достоин присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 06.02.05 – ветеринарная санитария, экология, зоогигиена и ветеринарно-санитарная экспертиза; 03.01.01 – радиобиология.

Доктор биологических наук (03.01.01 - Радиобиология, 1993)
профессор, профессор кафедры «Анатомия, хирургия и внутренние незаразные болезни»
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Нижегородская государственная сельскохозяйственная академия» (ФГБОУ ВО Нижегородская ГСХА)

15.05.2021 г.
603107 Россия, Нижегородская область, г. Нижний Новгород, пр.Гагарина 97.
Тел. 8(831)466-95-71;
e-mail: anatomifarmitox@mail.ru.

Великанов Валериан Иванович

Подпись В.И. Великанова

заверяю:
Мастерник Ольга Владимировна

