

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента на диссертацию Вагина Константина Николаевича на тему «Разработка противорадиационного защитного препарата на основе веществ микробного происхождения», представленной в диссертационный совет Д 220.034.01 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н. Э. Баумана» на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальностям 06.02.05 – ветеринарная санитария, экология, зоогигиена и ветеринарно-санитарная экспертиза и 03.01.01 – радиобиология.

**Актуальность темы.** Расширение сфер использования ядерной энергии, внедрение источников ионизирующего излучения в промышленное производство, сельское хозяйство и другие отрасли производственной деятельности человека, повышают потенциальную возможность возникновения несанкционированных аварийных ситуаций. Источники ионизирующего излучения рассматриваются в экологическом плане как один из важнейших факторов загрязнения биосфера.

Глобальные радиоактивные загрязнения природных сред, вредные последствия радиационных воздействий на организм животных и человека, вероятность дальнейшего усиления радиоэкологического кризиса ставят проблему разработки противоволновой защиты в число приоритетных и актуальных направлений в современной радиобиологии.

Одной из реальных возможностей повышения резистентности организма является использование средств природного происхождения, существенно уменьшающих поражающие действия внешнего и внутреннего облучения.

Полиорганная и полисистемная радиационная патология, вызванная действием на организм животных внешнего и внутреннего облучения, создаёт существенные трудности для профилактики и терапии таких поражений. Проводя целенаправленные исследования по изысканию средств противорадиационной защиты, сотрудниками ФГБУ «ФЦТРБ-ВНИВИ» в последние годы разработана технология изготовления радиозащитных средств на основе веществ зоогенного (сыворотка крови, лимфа, глобулины),

микробного (радиозащитный полиантigen), апифитогенного (Вита-Форце) и детоксико-десорбирующих веществ (высокодисперсные фракции бентонита).

Диссертация К.Н. Вагина посвящена решению актуальной проблемы – разработке радиозащитных средств на основе веществ микробного происхождения.

Автором чётко обозначена цель исследования «Разработка радиозащитных препаратов на основе веществ микробного происхождения» и определены 7 задач.

Работа проведена на достаточном количестве лабораторных и сельскохозяйственных животных: 785 животных, в т.ч. 514 белых мышах, 152 белых крысах, 20 морских свинках, 99 кроликах и 24 овцах.

В работе использовались общепринятые и современные методы исследования. Для моделирования радиационных поражений животных использовали гамма-установку «Пума» с источником излучения  $^{137}\text{Cs}$  с мощностью экспозиционной дозы излучения  $3,13 \times 10^{-5}$  Кл/кг·с. С целью индуцирования радиотоксинов микробные клетки облучали на гамма-установке «Исследователь» с источником излучения  $^{60}\text{Co}$  в диапазоне доз 110 до 150 Гр (в зависимости от видовой и штаммовой радиочувствительности микроорганизмов). Радиозащитная эффективность изучаемых препаратов оценивалась в различных комбинациях до и после облучения.

Автором в логической последовательности сформулированы 4 положения, выносимые на защиту: от технологии получения радиозащитного препарата, зависимости радиоактивной активности композиционного препарата от концентрации антирадикального фермента пероксидазы в продуктах микробного метаболизма до оценки радиозащитной эффективности препарата на летально облученных животных.

**Новизна исследований.** На достаточно большом фактическом материале, используя комплексное экспериментальное изучение с применением современных методик, разработана технология изготовления радиозащитного средства на основе продуктов метаболизма

экспрессируемых микроорганизмом в культуральную жидкость в процессе его жизнедеятельности.

Доказана безвредность разработанного препарата и высокая радиозащитная эффективность. Установлено, что формирование радиорезистентности организма на фоне применения биологического радиозащитного препарата реализуется путем ингибирования синтеза радиотоксинов, радиосенсибилизаторов, активации синтеза иммуноглобулинов, цитокинов, коррекции системы иммуногемоэпаза и антиоксидантной системы, обеспечивающие повышение выживаемости летально облученных гамма-лучами животных.

Степень достоверности полученных данных, выводов и рекомендаций подтверждена статистической обработкой результатов с помощью программы для статистического анализа «Statistica 6» и не вызывает сомнений.

Научные положения, выводы и практические предложения диссертационной работы аргументировано отражают содержание диссертации. Материалы и результаты исследований прошли широкую апробацию на заседаниях Ученого совета ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ», съезде ветеринарных фармакологов и токсикологов (Казань, 2009; Санкт-Петербург, 2011), Всероссийских и научно-практических конференциях (Москва, 2011; Екатеринбург, 2017; Кострома, 2017; Казань, 2018; Обнинск 2019 г.).

По материалам диссертации опубликованы 45 научных статей, в том числе 16 – в научных журналах из перечня ВАК, 4- в журналах, индексируемых в международных системах цитирования (Web of Science, Scopus).

Новизна полученных результатов подтверждена 5 патентами РФ.

Результаты исследований, приведенные диссертантом, указывают на то, что сконструирован радиозащитный препарат нового поколения, обладающий бифункциональными свойствами, обеспечивая радиозащиту облученного организма как при профилактическом, так и лечебном

применении в условиях радиационного стресса.

**Теоретическая и практическая значимость.** На основании собственных исследований научно обоснована и предложена модель создания более совершенных радиофармакологических средств, в полной мере отвечающих требованиям фармакотерапии и позволяющих продемонстрировать потенциальные последствия радиотоксикоза, радиосенсибилизации и радиоиндуцированного апоптоза стволовых клеток системы иммуногемопоэза – основных детерминантов выживаемости организма при радиотоксикозе.

Практическая значимость работы заключается в том, что для специфической профилактики и лечения радиационных поражений животных предложен препарат на основе продуктов микробного метаболизма и природных минералов, имеющий достаточно высокую радиозащитную активность.

Создание и использование радиозащитного средства регламентируется нормативно-методической документацией (лабораторные регламенты, методические рекомендации), утвержденной в установленном порядке.

Полученные экспериментальные данные позволяют автору рекомендовать внедрение в промышленное производство Российской Федерации оригинального профилактического радиозащитного препарата для профилактики и лечения радиационных поражений.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, достоверность полученных данных.** Работа выполнена на кафедре морфологии, акушерства и терапии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный аграрный университет» и в отделении радиобиологии ФГБНУ «Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности» (г. Казань) и является разделом комплексной темы научно-исследовательской работы, государственная регистрация № 01200202604.

В ходе исследований К.Н. Вагиным установлен механизм

формирования радиорезистентности организма на фоне применения радиозащитного препарата РЗК, который реализовался путем ингибиования синтеза иммунотоксических агентов – радиотоксинов; блокирования их доступа к клеткам мишениям – лимфоцитам и моноцитам; усиления синтеза медиаторов иммуногемопоэза – цитокинов; сохранения активности антиоксидантных ферментов, обеспечивая повышение выживаемости летально облученных животных.

Основная цель диссертационной работы, конструирование радиозащитного препарата нового поколения, была достигнута благодаря использованию различных методологических приемов, доступных и сертифицированных методов исследований: скрининговых, токсикологических, фармакологических, клинических, морфобиохимических, иммунологических, радиобиологических, статистических.

С целью повышения радиорезистентности животных и изыскания радиозащитных средств при радиационных поражениях животных испытывалась радиозащитная композиция на основе соматических клеток и продуктов метаболизма тест-микробов, радиозащитный микробный препарат РЗК, включающий 0,5 частей КЖ *E.coli*(ПМЕс), 0,3 части КЖ *B.bifidum* (ПМВв), 0,2 части КЖ *B.subtilis* (ПМВс); в эту смесь вносили  $1,5 \times 10^9$  м.к/мл *E.coli*,  $0,4 \times 10^9$  м.к/мл *B.bifidum* и  $0,4 \times 10^9$  м.к/мл *B.subtilis*, 2% бентонита и 0,1% биополимера (апизана).

Испытаниями лечебно-профилактической активности полученного препарата в результате проведенных опытов на сельскохозяйственных (овцы) животных, установлено, что предварительная однократная подкожная иммунизация РЗК способствует формированию длительной (в течение 3 мес) радиорезистентности за счет стимуляции образования микро- и макрофагов, иммуноцитов, синтеза ауто- и специфических антирадиотоксических антител, иммуноглобулинов класса G, активации функциональной активности лимфоцитов, что обеспечивает высокую степень выживаемости (60-80 %) летально облученных гамма-лучами животных.

**Анализ работы.** Диссертация изложена на 286 страницах компьютерного текста и состоит из: введения, обзора литературы, основного содержания работы, заключения, практических предложений, списка литературы, приложений. Список литературы включает 310 источников, в том числе 194 отечественных авторов и 116 зарубежных. Работа иллюстрирована 48 таблицами и 2 схемами.

Представленный в диссертации материал научной работы соответствует цели и задачам исследования, выводы и рекомендации аргументировано отражают ее основные научные положения, являются обоснованными и логично вытекают из результатов исследований. Автореферат в полном объеме отражает основные результаты научного поиска.

Одним из перспективных направлений исследований при изыскании эффективных средств защиты от поражающего действия радиации, является создание нового поколения модификаторов лучевого поражения – биологически активных веществ природного происхождения, не оказывающих токсического влияния на организм животных.

Аналитический характер обзора литературы позволил автору правильно определить основное направление научно-исследовательской работы и поставить цель. Диссертация выполнена на современном научно-методическом уровне.

Отмечая в целом актуальность, научную новизну и практическую значимость считаю целесообразным высказать замечания:

- в обзоре литературы необходимо шире использовать ссылки на научные работы современных отечественных и зарубежных авторов;
- препараты, обладающие радиозащитным действием, соотносить с радиопротекторами не корректно;
- материал таблиц под номерами 27, 32, 38, 41, 46 представлен неудачно;

- при использовании облучательной техники необходимо точнее указывать источник и мощность дозы ионизирующего излучения каждой установки;

Также получить ответы на возникшие вопросы:

1. Хотелось бы услышать мнение автора о влиянии компонентов, входящих в состав радиозащитной композиции: микробной суспензии – смеси трех тест-микробов, продуктов метаболизма тест-микробов, 2% бентонита и 0,1% биополимера (апизана), на состояние облученных животных и необходимость формирования в связи с этим отдельной контрольной группы.
2. Каков механизм повышения лечебного эффекта изучаемого препарата на фоне использования культуральной жидкости?
3. В чём заключается преимущество предлагаемой РЗК (радиозащитной композиции) по сравнению с известным препаратом – микробным полиантителом?
4. Возможно ли использование изучаемого препарата при сочетанном радиационном поражении животных?
5. Как будет работать препарат при хроническом воздействии облучения и как часто его можно использовать?

В тексте диссертации встречаются единичные не выправленные опечатки и неудачные выражения. Отмеченные недостатки не снижают научной и практической ценности выполненной работы.

**Заключение.** Диссертация К.Н. Вагина, представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук, является законченной научно-квалификационной работой, имеет большое теоретическое и практическое значение, вносит свой вклад в разработку способов защиты от радиационной опасности. Позволяет расширить перечень радиозащитных средств.

Считаю, что данная работа отвечает требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. № 842, предъявляемым

к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор Константин Николаевич Вагин заслуживает присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальностям 06.02.05 – ветеринарная санитария, экология, зоогигиена и ветеринарно-санитарная экспертиза и 03.01.01 – радиобиология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры ветеринарной радиобиологии и БЖЧС ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины» протокол № 08 от 12 мая 2021 г.

Заведующий кафедрой ветеринарной  
радиобиологии и БЖЧС ФГБОУ ВО  
«Санкт-Петербургский государственный  
университет ветеринарной медицины»,  
доктор биол. наук, профессор

Трошин Евгений Иванович

Подпись доктора биологических наук, профессора Е.И. Трошина заверяю.  
Учёный секретарь ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный  
университет ветеринарной медицины»,

доктор ветеринарных наук

Н.А. Гаврилова

Трошин Евгений Иванович  
196084, г. Санкт-Петербург, ул. Черниговская, д. 5,  
тел.: +7(812) 388-36-31  
[secretary@spbguvm.ru](mailto:secretary@spbguvm.ru)

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет  
ветеринарной медицины»  
Профессор

