



20.04.2026

№ 02-947

УТВЕРЖДАЮ
Директор Федерального
государственного бюджетного
научного учреждения

«Томский национальный
исследовательский медицинский
центр» Российской академии наук,
академик РАН,

д-р биол. наук, профессор
Степанов Вадим Анатольевич

«20» апреля 2026 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» на диссертационную работу **Жанатаева Алия Курмановича «Значимость оценки повреждений ДНК в экспериментальных, доклинических и клинических исследованиях лекарственных средств»**, представленную к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы выполненной работы

Оценка безопасности, наряду с оценкой качества и эффективности, является обязательным и ключевым элементом разработки лекарственных средств, что отражено в современных регуляторных требованиях. Среди показателей безопасности генотоксичность выделяется своей наибольшей значимостью, поскольку повреждения генетического аппарата могут иметь серьезные медицинские последствия, включая канцерогенез и наследственные патологии.

Современная система тестирования на генотоксичность, несмотря на свою гармонизированность, сталкивается с новыми вызовами, связанными с внедрением нанотехнологий и необходимостью более глубокого понимания механизмов эндогенных повреждений ДНК.

К их числу относятся оценка органоспецифичности генотоксического действия, выявление потенциальных эффектов в половых клетках, а также разработка и валидация подходов к оценке генотоксичности инновационных лекарственных средств, в частности препаратов на основе наноматериалов.

Решение перечисленных задач возможно благодаря внедрению в практику методов оценки первичных повреждений ДНК. Эти методы сегодня востребованы также в целях мониторинга эндогенной генотоксичности, возникающей под действием факторов, сопутствующих течению различных заболеваний или терапии. Данный аспект приобретает особую значимость на этапе клинических исследований, где требуется комплексная оценка рисков для пациентов.

Значительный прогресс в указанном направлении достигнут с внедрением в практику метода ДНК-комет. Вместе с тем, при несомненных достоинствах его широкое применение ограничено нерешенными методическими вопросами, влияющими на надежность, воспроизводимость и интерпретацию получаемых результатов. Их решение и практический опыт применения метода позволит оценить значимость повреждений ДНК для совершенствования методологии тестирования на генотоксичность и генотоксикологических исследований лекарственных средств в целом. Вышеизложенное определяет актуальность и важную научно-практическую значимость диссертационной работы Жанатаева А.К.

Новизна полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

Впервые установлены факторы, определяющие сходимость и воспроизводимость данных метода ДНК-комет, предложены методические подходы к совершенствованию метода. Разработан оригинальный методический подход, позволяющий регистрировать генотоксические воздействия на половые клетки путем оценки поврежденности ДНК в предимплантационных эмбрионах экспонированных животных.

С использованием разработанных подходов впервые охарактеризованы ранее неизвестные генотоксические эффекты морфина. Для нанокристаллов кремния и катионных липосомальных наночастиц продемонстрирована выраженная органоспецифичность повреждающего ДНК действия и длительная персистенция эффектов.

На биомодели сахарного диабета впервые выявлена эндогенная генотоксичность при гипергликемических состояниях и показана возможность его антигенотоксической коррекции. Впервые показано, что перинатальная иммунная активация вызывает

повреждение ДНК в клетках плаценты и эмбрионов. Для ряда природных соединений охарактеризованы органо-специфичные антигенотоксические эффекты. Впервые предложен и продемонстрирован принцип таргетного антимуtagenеза, заключающийся в направленной фармакологической защите критических органов-мишеней без влияния на терапевтическую активность препарата в целевой ткани.

Метод ДНК-комет впервые применен в клинических исследованиях для мониторинга эндогенной генотоксичности у пациентов с тяжелой травмой и невынашиванием беременности. В клиническом исследовании у пациентов с системной красной волчанкой впервые показана возможность коррекции эндогенной генотоксичности с помощью лекарственного средства с антигенотоксической активностью (фабомотизола).

По совокупности результатов исследования повреждение ДНК определен как универсальный трансляционный биомаркер генотоксичности в экспериментальных, доклинических и клинических исследованиях лекарственных средств.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов

В диссертационной работе соискателем предложен комплекс новых методических и концептуальных решений, имеющих существенное значение для развития методологии оценки генотоксичности и антигенотоксичности лекарственных средств, среди которых:

- *Обеспечение надежности и воспроизводимости метода ДНК-комет.* Разработаны и обоснованы методические решения, направленные на обеспечение сходимости и воспроизводимости данных, получаемых методом ДНК-комет, что является важным вкладом в стандартизацию данного метода генотоксикологических исследований

- *Развитие подходов к оценке генотоксичности в половых клетках.* Включение одно- и двухклеточных эмбрионов в качестве объекта оценки повреждений ДНК позволяет повысить точность прогнозирования генотоксических рисков лекарственных средств для половых клеток, что критически важно для релевантной оценки наследуемых эффектов

- *Выявление критических параметров оценки генотоксичности наноформулированных лекарственных средств.* Определена приоритетность *in vivo* исследований методом ДНК-комет в различных органах при различных сроках экспозиции. Цельная периферическая кровь определена в качестве чувствительной *in vitro* тест-системы для скрининговой оценки генотоксичности наноматериалов.

- *Определение значимости оценки органо- и тканеспецифичности эффектов.* На примере ряда природных соединений продемонстрирована необходимость проведения анализа в широком спектре органов/тканей для всесторонней характеристики эффективности и безопасности лекарственных средств с антигенотоксической активностью.

- *Определение методического подхода для оценки и мониторинга эндогенно-индуцированной генотоксичности в клинических исследованиях.* Исследования у пациентов с тяжелой сочетанной травмой, невынашиванием беременности и системной красной волчанкой продемонстрировали высокую эффективность для указанной цели оценки повреждений ДНК в клетках крови методом ДНК-комет.

- *Практическое внедрение результатов в регуляторную практику.* Автором разработаны и утверждены 6 методических рекомендаций и 1 методические указания, которые используются в системе экспертизы безопасности лекарственных средств и других химических соединений.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Высокая степень обоснованности выносимых на защиту положений и выводов обусловлена методологической строгостью проведенного исследования: использованием репрезентативных выборок и релевантных биомоделей, применением валидированных и усовершенствованных методик, а также корректным статистическим анализом с соблюдением условий применимости критериев.

Результаты исследования систематически докладывались на представительных отечественных и международных научных конференциях, что свидетельствует о высоком уровне их апробации и признании в профильном научном сообществе.

Структура и содержание диссертационной работы

Структура диссертационной работы соответствует общепринятому (классическому) построению и включает введение, главы «обзор литературы», «материалы и методы», «результаты исследований и обсуждение» и «заключение», выводы, практические рекомендации, список публикаций по теме диссертации и список литературы.

Во введении определены актуальность и степень разработанности темы, цель и задачи исследования, обозначены научная новизна, теоретическая и практическая значимость, изложены методология и методы, положения, выносимые на защиту,

приведены данные о достоверности результатов, апробации, публикациях, личном вкладе автора, а также объеме и структуре работы.

В главе «Обзор литературы» охарактеризована сложившаяся методология оценки генотоксичности лекарственных средств, обозначены нерешенные вопросы, касающиеся оценки эффектов в половых клетках и исследования генотоксичности лекарственных средств на основе наноматериалов, проанализированы преимущества и недостатки методов оценки повреждений ДНК, представлены наработки в области антигенотоксической защиты организма.

Глава «Материалы и методы» включает подробное описание использованных методов, получение экспериментальных биомodelей и данные о когортах пациентов в клинических исследованиях.

В главе «Результаты исследований и их обсуждение», включающей 8 разделов, представлены собственные данные.

Разделы 1 и 2 посвящены методическим аспектам: изложено решение проблемы вариабельности метода ДНК-комет и разработаны подходы к регистрации повреждений ДНК в половых и эмбриональных клетках, что позволило эффективно применять метод для решения задач исследования.

В разделах 3 и 4 описано практическое применение метода для доклинической оценки генотоксичности лекарственных средств-кандидатов, а также для изучения генотоксичности нанокристаллов кремния и катионных липосомальных наночастиц.

Раздел 5 (в трех подразделах) отражает результаты оценки эндогенной генотоксичности на биомodelях сахарного диабета, алкогольной кардиомиопатии и перинатальной иммунной активации, а также данные о ее антигенотоксической коррекции на модели диабета.

Раздел 6 содержит результаты исследования органо- и тканеспецифичности антигенотоксических эффектов природных соединений.

В разделах 7 и 8 представлены клинические аспекты: оценка поврежденности ДНК методом ДНК-комет у пациентов с тяжелой сочетанной травмой и невынашиванием беременности, а также у пациентов с системной красной волчанкой, в том числе результаты исследований по антигенотоксической коррекции фабомотизолом.

Заключение включает совокупный анализ и обобщение всех результатов, полученных в рамках диссертационного исследования.

Выводы соответствуют поставленным задачам исследования, обоснованы и в полной мере отражают полученные результаты.

Общий объем диссертации составляет 312 страниц компьютерного текста. Работа иллюстрирована 81 рисунком и содержит 39 таблиц. Библиографический список насчитывает 374 наименования, включая 43 отечественных и 331 зарубежный источник.

Диссертационная работа изложена хорошим литературным языком, результаты исследования представлены подробно и наглядно проиллюстрированы обширным иллюстративным материалом, что способствует их четкому восприятию и интерпретации данных.

Полнота изложения диссертации в опубликованных работах

Основные результаты диссертационного исследования в достаточной степени отражены в 50 печатных работах, из которых 26 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России. В журналах, индексируемых в Web of Science или Scopus, опубликована 21 статья, в журналах, индексируемых РИНЦ – 20 статей. Опубликовано 6 методических рекомендаций и 1 методические указания, издана 1 монография, получен 1 патент на изобретение. Автореферат работы, как по структуре, так и по сути изложения полученных результатов полностью и верно отражает содержание диссертации.

Рекомендацию по использованию выводов и результатов диссертационной работы

Разработанные методические документы, регламентирующие проведение метода ДНК-комет *in vitro* и *in vivo*, рекомендуются к использованию в научно-исследовательских организациях, аккредитованных испытательных центрах (лабораториях) и иных учреждениях, проводящих доклинические исследования генотоксической активности лекарственных средств, а также природных и синтетических соединений, в том числе полученных с применением нанотехнологий.

Полученные данные позволяют определить таргетный антимуtagenез как новое перспективное направление в области разработки средств защиты генома. В рамках этого направления может быть рекомендована дальнейшая разработка бетанина, апигенина и их вновь синтезированных производных в качестве средств профилактики вторично-индуцируемых опухолей, возникающих вследствие химиотерапии и других видов терапии, неизбежно сопровождающихся генотоксическими воздействиями.

Предложенная автором концепция открытой методологической платформы, объединяющей различные биомаркеры генотоксичности (включая повреждения ДНК) в единую систему, может быть рекомендована для всесторонней комплексной оценки разрабатываемых лекарственных средств, позволяющей формировать интегральные

профили их генотоксичности и антигенотоксичности, которые станут основой для более обоснованных регуляторных решений.

Вопросы и замечания к работе

В процессе рассмотрения диссертационного исследования возник ряд замечаний и вопросов дискуссионного характера, не влияющих на общую положительную оценку работы.

Замечания к работе:

1. В тексте диссертации (Глава 3, раздел 3.2) при описании метода ДНК-комет на ооцитах и эмбрионах указывается на значительные потери материала при использовании стандартного протокола. Несмотря на то, что автором успешно предложен вариант с тремя слоями агарозы, в работе не приведено детального сравнения влияния этой модификации на чувствительность метода (миграцию ДНК) по сравнению со стандартным двухслойным методом на соматических клетках.

2. При оформлении иллюстративного материала, в частности микрофотографий ДНК-комет (например, Рисунок 3.37), в некоторых случаях наблюдается недостаточная контрастность изображений «атипичных» комет, что затрудняет визуальную оценку их морфологических особенностей, описанных в тексте как «облака» или «ежи».

3. В списке литературы (включая 374 источника) встречаются единичные случаи нарушения единообразия оформления зарубежных источников в части сокращения названий журналов и пунктуации при указании томов и выпусков, что, однако, не затрудняет их поиск.

Вопросы дискуссионного характера:

1. Относительно концепции «таргетного антимуtagenеза»: В работе показано, что флавоноиды (апигенин, нарингенин) эффективно защищают клетки костного мозга от генотоксического действия темозоломида, практически не проникая через гематоэнцефалический барьер. Не рассматривался ли автором риск того, что при определенных патологических состояниях (например, при нарушении целостности ГЭБ в зоне опухоли мозга) антигенотоксикант может проникнуть в целевую ткань и снизить терапевтическую эффективность цитостатика?

2. Относительно «атипичных» ДНК-комет (hedgehog comets): Автор классифицирует их как показатель цитотоксичности и исключает из основного анализа поврежденности ДНК. Учитывая их высокую частоту в клинических образцах при критических состояниях (тяжелая травма), каков, по мнению автора, наиболее

перспективный алгоритм их использования в качестве прогностического маркера выживаемости пациентов в реанимационной практике?

Заключение

Диссертационная работа Жанатаева Алия Курмановича на тему «Значимость оценки повреждений ДНК в экспериментальных, доклинических и клинических исследованиях лекарственных средств», представленная к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой сформулированы научные положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение, имеющее большое теоретическое и практическое значение в области доклинических и клинических генотоксикологических исследований лекарственных средств.

Достоверность, полнота изложения, объективность полученных данных, их фундаментальная и практическая значимость позволяют считать, что диссертационная работа Жанатаева Алия Курмановича полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (в ред. от 16.10.2024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор – Жанатаев Алий Курманович – заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв на диссертационную работу Жанатаева Алия Курмановича на тему «Значимость оценки повреждений ДНК в экспериментальных, доклинических и клинических исследованиях лекарственных средств» заслушан и обсужден на семинаре отдела лекарственной токсикологии НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», протокол № 01 от 08.04.2026 года.

Заведующий отделом лекарственной токсикологии
НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга
Федерального государственного бюджетного научного
учреждения «Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук»,

доктор медицинских наук, доцент, профессор РАН

Чурин Алексей Александрович



подпись

20.04.2026

дата

Сведения о ведущей организации:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; директор – академик РАН, доктор биологических наук, профессор Степанов Вадим Анатольевич (634050, г. Томск, Набережная реки Ушайки, д.10; тел.: +8 (3822) 51-22-28; e-mail: center@tnimc.ru).

Подпись доктора медицинских наук, доцента, профессора РАН А.А. Чурина удостоверяю
ученый секретарь Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Томский национальный исследовательски медицинский центр Российской академии
наук».

кандидат биологических наук

Хитринская Ирина Юрьевна



подпись

20.04.2026

дата