

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОПОНЕНТА

доктора биологических наук Бонарцева Антона Павловича на
диссертационную работу Гиневского Дмитрия Алексеевича на тему:
«Исследование кинетики распределения радиосенсибилизаторов в опухоли
для повышения эффективности лучевой терапии»,
представленную на соискание учёной степени кандидата биологических
наук по специальности 1.5.1 - «Радиобиология» (биологические науки)

Актуальность работы

Один из основных методов лечения онкологических заболеваний является лучевая терапия. В настоящее время многие исследования идут по пути повышения радиочувствительности опухоли за счёт применения радиосенсибилизаторов, которые должны накапливаться в опухоли и отсутствовать в здоровой ткани. При создании радиосенсибилизаторов очень важно уметь определять распределение концентрации активного агента как в опухолях, так и в здоровых тканях. С одной стороны, эта концентрация должна обеспечивать необходимую дозу облучения для уничтожения злокачественных новообразований, а с другой, необходимо минимизировать повреждение здоровых тканей. Однако, экспериментальные методы, используемые в клинической практике, не позволяют с необходимой точностью определить пространственное распределение концентрации радиосенсибилизаторов в опухоли и окружающих ее тканях, а эти данные являются ключевыми как для подбора дозы облучения, так и для выявления оптимального времени начала облучения. Это же справедливо и для используемых в стандартных клинических протоколах цитостатиков, т.к. противоопухолевые препараты обладают высокой токсичностью для здоровых тканей, и, хотя для них можно найти в литературных источниках значительно больше экспериментальных данных по распределению в опухоли,

С отзывом ознакомлен Гиневский Д.А.
2.10.2026

ВХОД. №	5546
ДАТА	02.10.2026
КОЛ-ВО ЛИСТОВ	
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России	

но их все равно крайне недостаточно для полноценного исследования фармакокинетики цитостатика в опухоли.

В данной работе представлен метод математического моделирования для определения детального пространственно-временного распределения радиосенсибилизаторов, что делает эту работу несомненно актуальной.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Представленное исследование характеризуется продуманной и стройной методологической структурой. Автор последовательно проходит путь от разработки системы стохастических дифференциальных уравнений, построения на их основе трехмерных математических моделей для описания процессов фармакокинетики на тканевом и клеточном уровне двух радиосенсибилизаторов – бор-10-фенилаланина и цисплатина до расчета пространственного распределения лекарственных веществ и сравнительного анализа этих данных с экспериментальными данными из литературных источников. Такая логика построения работы обеспечивает высокую степень обоснованности не только в данном примере, но и каждого сформулированного положения. Выводы диссертации логически вытекают из полученных эмпирических данных и не содержат положений, не подкрепленных экспериментально.

Достоверность полученных результатов и новизна исследования

Достоверность данных обеспечена четкой постановкой задач, большим объемом исследования, применением современных методов компьютерного моделирования, корректной статистической обработкой данных и комплексной оценкой полученных результатов в сравнении с данными научной литературы.

Основной новизной работы является созданная впервые методология построения математических нестационарных трехмерных моделей распределения радиосенсибилизатора в опухоли, основанная на системе

стохастических дифференциальных уравнений, а также была впервые показана динамика пространственного распределения в опухоли бор-10-фенилаланина и цисплатина. Научная новизна представленной диссертационной работы несомненна.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Теоретическая значимость работы заключается в расширении фундаментальных представлений о динамике пространственного распределения радиосенсибилизирующего агента как внутри опухоли, так и в окружающих опухоль здоровых тканях, которые можно с достаточной точностью определить методами компьютерного моделирования.

С практической точки зрения, разработанная модель позволяет более точно подбирать дозу облучения и время начала облучения при использовании радиосенсибилизаторов, что позволит в перспективе повысить эффективность лечения опухолевых заболеваний путем корректировки протоколов лучевой терапии. Следует отметить, проделанная работа позволила определить оптимальное время начала проведения лучевой терапии после введения как «Цисплатина» при химиотерапии ряда опухолей, так и препарата бор-10 (на примере бор-10 фенилаланина) для нейтрон захватной терапии опухолей. Практический результат исследований может быть применен в клинической радиобиологии и радиационной медицине.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа полностью соответствует паспорту заявленной научной специальности 1.5.1 - «Радиобиология» (биологические науки), так как в работе проводится компьютерное моделирование динамики распределения в опухоли радиосенсибилизаторов, используемых для лучевой терапии онкологических заболеваний.

Публикации и апробация работы

Научные результаты диссертационной работы опубликованы в рецензируемых российских и иностранных изданиях, входящих в перечень ВАК РФ (3 – RSCI, 2 – Scopus). Получено 1 свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ. Материалы диссертационной работы были представлены на 10 российских и международных научных конференциях и опубликованы в сборниках материалов конференций.

Структура диссертации

Текст работы представлен на 157 страницах, он включает 18 таблиц, 18 рисунков и список литературы, содержащий 288 источников.

Структура диссертационной работы логична и обоснована, содержит все рекомендованные разделы и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования, заключения, выводов, списка литературы и двух приложений.

Диссертационная работа изложена профессиональным, ясным и понятным языком.

Обзор литературы написан на 53 страницах, в нем достаточно подробно описаны вопросы, связанные с диссертационной работой: проблемы оптимизации лучевой терапии, радиосенсибилизаторы, использованные ранее математические модели и приведен анализ процессов в живых тканях.

Автор отмечает, что основной проблемой лучевой терапии является доставка минимальной дозы, достаточной для уничтожения злокачественных клеток без причинения повреждения здоровым тканям. Токсичность лечебных препаратов для нормальных тканей ограничивает величину дозы, используемой в стандартных протоколах лучевой терапии, что препятствует повышению эффективности лучевой терапии. Исходя из проведенного анализа автор делает обоснованный вывод, что прогресс в эффективности лучевой терапии может быть достигнут за счет повышения

радиочувствительности опухоли при помощи применения радиосенсибилизаторов.

В обзоре очень подробно рассмотрены проблемы выбора и применения различных типов радиосенсибилизаторов на примере трёх групп препаратов: содержащие бор препараты, препараты с действующим элементом с большим Z и платиносодержащие химиотерапевтические препараты. Автор отмечает важный момент, что существующие методики не позволяют с необходимой точностью определить пространственное распределение радиосенсибилизатора в опухоли, поэтому следует использовать математические модели накопления препарата в опухоли, которые позволят добиться повышения эффективности химиолучевой терапии.

Проводя анализ существующих подходов к моделированию процессов в живых тканях, автор делает вывод, что большинство существующих математических моделей являются описательными, а имитационные модели в биологии и медицине почти не применяются. Это обусловлено тем, что моделирование процессов в живой ткани достаточно сложно в силу сложности самого объекта исследования: многие процессы и их взаимосвязи в живых тканях плохо изучены, а использование значительного количества допущений уменьшает область применимости моделей. Поэтому автор делает вывод, что невозможно пренебрегать какими-то процессами в живой ткани, нужно слабоизученные процессы учитывать при помощи введения в систему уравнений стохастических составляющих, которые приводят к необходимости применения стохастических дифференциальных уравнений для моделей описания биологических процессов.

Глава 2, посвященная описанию материалов и методов исследования, содержит информацию о создании математических моделей биологических процессов в живых тканях.

Автор последовательно анализирует процессы в тканях, разделяя так называемые превалирующие процессы, для которых записывается система уравнений и, так называемые, сопутствующие процессы, которые вызывают

появление в этой системе уравнений стохастических множителей и слагаемых. Автор отмечает, что для превалирующих процессов характерно то, что их наличие подтверждено, они хорошо изучены и все параметры для их описания уже измерены или могут быть измерены экспериментально. Для описания сопутствующих процессов характерно следующее: они мало изучены, для описания мало данных, но пренебрегать этими процессами нельзя. Именно поэтому сопутствующие процессы приводят к появлению в системе уравнений стохастических величин. В работе автор использует для описания стохастических элементов распределение Гаусса.

Применяя результаты анализа процессов, автор сформулировал две имитационные математические модели для расчета концентрации $^{10}\text{В}$ и платины для определения динамики пространственного распределения радиосенсибилизаторов в живой ткани.

Глава 3 «Результаты и обсуждения» содержит подробное изложение полученных результатов моделирования. Проведенные расчеты как для для определения динамики радиосенсибилизатора- $^{10}\text{В}$ (бор-10 фенилаланина) так и для химиотерапевтического препарата («Цисплатин») показывают, что полученное нестационарное пространственное распределение радиосенсибилизатора демонстрирует детальную его динамику накопления и выведения.

Результаты расчета позволили сделать вывод, что оптимальное время проведения нейтрон-захватной терапии с $^{10}\text{В}$ (бор-10-фенилаланин) составляет 8-12 часов после начала двухчасового введения.

Из результатов расчета следует, что для химиолучевой терапии с цисплатином оптимальное время проведения облучения составляет 3-5 суток после начала введения препарата.

Результаты моделирования привели к выводу, что при комбинировании химиотерапии с лучевым воздействием на солидные опухоли предпочтительнее вначале вводить цисплатин, а затем проводить облучение.

Заключение содержит все основные результаты исследований. Выводы соответствуют поставленным задачам.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями, отражает содержание диссертации и раскрывает основные положения, выносимые на защиту.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Гиневского Дмитрия Алексеевича представляет собой объемное исследование, посвященное актуальному направлению в радиационной биологии и радиационной медицины – исследованию кинетики распределения радиосенсибилизаторов в опухоли для повышения эффективности лучевой терапии. Следует отметить комплексный подход для разработки математической модели – при выборе и составлении стохастических дифференциальных уравнений автор постарался учесть практически все факторы, связанные с динамикой распределения лекарственного вещества в опухоли, причем как на тканевом, так и на клеточном уровне – от взаимодействия лекарственного вещества с белками крови до его взаимодействия с ДНК. В результате разработанная компьютерная модель пространственного распределения лекарства в опухоли действительно получилось настолько детальной, что может быть использовано в качестве альтернативы экспериментального исследования, но с гораздо большими возможностями, недостижимыми в клинической практике. Так, эта модель одновременно позволяет проследить динамику изменения концентрации платины в эндосомах опухолевых клеток, связанной с ДНК платины и в межклеточном пространстве, причем в разных частях опухоли, что безусловно впечатляет. Хочется отметить высокий методический уровень исследования и уровень доказательности результатов, большое внимание и тщательное отношение к выбору методов исследования, большой

объем исследований, а также логику и последовательность в дизайне экспериментов и изложении результатов. Среди других достоинств данной работы необходимо отметить аккуратность в анализе и интерпретации данных.

Несмотря на общую положительную оценку работы, к ней можно высказать ряд вопросов и замечаний дискуссионного характера:

- 1) Не вполне понятно, имеется ли какая-либо связь между стохастическими дифференциальными уравнениями, выбранными для построения математической модели?
- 2) Насколько велика неполнота клинических данных из научной литературы для апробации модели?
- 3) Можно расширить применение данной математической модели на другие противоопухолевые препараты? Например, использовать ее для анализа динамики распределения в опухоли таргетных препаратов?

Указанные замечания носят дискуссионный характер и не влияют на общую высокую положительную оценку диссертационного исследования.

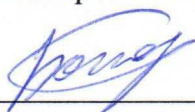
Заключение

Диссертационная работа Гиневского Дмитрия Алексеевича на тему «Исследование кинетики распределения радиосенсибилизаторов в опухоли для повышения эффективности лучевой терапии», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1 Радиобиология (биологические науки), выполнена на высоком профессиональном уровне и является завершенной научно-квалификационной работой.

По актуальности решаемых задач, объему проведенного исследования, научной новизне, а также теоретической и практической значимости полученных результатов, диссертационная работа Гиневского Д.А. полностью соответствует требованиям, установленным п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции постановления правительства Российской Федерации от 18 марта 2023 г. № 415), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата наук по специальности 1.5.1 Радиобиология (биологические науки).

Официальный оппонент:

Доктор биологических наук (1.5.6. Биотехнология)
доцент кафедры биоинженерии биологического факультета
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»



Бонарцев Антон Павлович

Подпись Бонарцева Антона Павловича заверяю

Заместитель декана биологического факультета Московского
государственного университета имени М.В. Ломоносова



Рубцов Александр Михайлович

«10» сентября 2026 г.

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Московский государственный университет имени
М.В. Ломоносова»

Адрес: 119234, Москва, Ленинские горы, дом 1, стр 12

Телефон: +7 (495) 939-27-76

e-mail: info.bio@org.msu.ru