

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОПОНЕНТА

доктора технических наук, профессора

Бухарова Александра Васильевича 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

Несмотря на значительный прогресс в диагностике и лечении, злокачественные новообразования остаются одной из ведущих причин смерти во всем мире.

В настоящий момент лучевая терапия является одним из основных методов лечения онкологических заболеваний и обычно применяется в сочетании с химиотерапией при лечении различных форм рака.

Одной из важных проблем лучевой терапии, является доставка достаточной дозы для уничтожения злокачественных клеток без причинения сопутствующего повреждения здоровым тканям. Токсичность для нормальных тканей ограничивает дозы, используемые в стандартных протоколах лучевой терапии, и препятствует повышению эффективности терапии.

Значительный прогресс в эффективности лучевой терапии может быть достигнут путём повышения радиочувствительности опухоли за счёт применения радиосенсибилизаторов.

Поэтому основной задачей при разработке и создании радиосенсибилизаторов является организация их избирательного попадания и накопления именно в опухолевой ткани. При этом основным вопросом в изучении взаимодействия радиосенсибилизаторов с излучением является детальная оценка

С отзывом ознакомлен
Гиневский Д.А.

05.10.26

ВХОД. №	5536
ДАТА	05.10.2026
КОЛ-ВО ЛИСТОВ	81
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России	

пространственного распределения дозимодифицирующего агента как в опухолевой, так и в здоровой ткани.

Определение концентрации радиосенсибилизатора в крови на сегодняшний день является решённой проблемой, поэтому наибольший интерес представляет собой задача по выявлению связи между динамикой изменения концентрации дозового агента в крови и динамикой пространственного распределения агента в опухоли.

Таким образом, актуальность работы не вызывает сомнений.

Цель работы

Целью диссертационной работы является разработка математической модели пространственно-временного распределения радиосенсибилизаторов в опухоли для повышения эффективности лучевой терапии, с учетом стохастических явлений, наблюдаемых в клеточной структуре. Достигнуть поставленной цели предполагалось путём решения следующих основных задач:

- разработать метод построения математических нестационарных трехмерных моделей распределения радиосенсибилизатора на тканевом и клеточном уровне, с параметрами в виде физических величин, значение которых измерено в независимых экспериментах;

- разработать математическую модель и провести расчет изменения во времени пространственного распределения бора-10 (на примере бор-10 фенилаланина) для нейтрон захватной терапии;

- разработать математическую модель и провести расчет изменения во времени пространственного распределения атомов платины (на примере препарата «Цисплатин») для химиолучевой терапии;

Разработанный метод и созданные на его базе математические модели и расчёты позволили определить оптимальное время начала проведения лучевой

терапии после введения следующих препаратов: «Цисплатин» при химиотерапии ряда опухолей и препарата бор-10 (на примере бор-10 фенилаланина) для нейтрон захватной терапии опухолей;

Таким образом, научная новизна несомненна, а практический результат исследований актуален и будет востребован в клинической радиобиологии и радиационной медицине.

Публикации и апробация работы. Основные научные результаты диссертационной работы опубликованы в рецензируемых российских и иностранных изданиях, входящих в перечень ВАК Минобрнауки РФ (3 – RSCI, 2 – Scopus). Получено 1 свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ. Кроме того, материалы диссертационной работы были апробированы на 10 российских и международных научных конференциях и опубликованы в соответствующих сборниках материалов конференций.

Структура диссертации

Работа изложена на 157 страницах печатного текста, включает 18 таблиц, 18 рисунков и список литературы из 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 и в то же время доступным языком, с использованием общепринятых речевых оборотов и обоснованных терминов.

Обзор литературы включается в себя 53 страницы, в нем достаточно подробно описаны проблемы оптимизации лучевой терапии.

Одной из самых больших проблем, связанных с лучевой терапией, является доставка минимальной дозы, достаточной для уничтожения злокачественных клеток без причинения сопутствующего повреждения здоровым тканям.

Токсичность для нормальных тканей ограничивает величину дозы, используемой в стандартных протоколах лучевой терапии, и как следствие этого, препятствует повышению эффективности лучевой терапии. В выводах по обзору автор обосновано отмечает, что увеличение эффективности терапии возможно в следующих случаях: в улучшении точности доставки поглощаемой дозы в объем опухоли и в повышении радиочувствительности опухоли.

Точность доставки поглощаемой дозы в опухоль обуславливается методами физического нацеливания излучения. В обзоре дано подробное описание применяемых в настоящее время методов лучевой терапии, с использованием различных видов ионизирующих излучений (нейтрон захватная терапия, протонная терапия и фотонная терапия). Учитывая, что методы доставки достаточно хорошо проработаны, 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: препараты, содержащие бор, препараты с действующим элементом с большим Z и препараты, содержащие платину.

Анализируя существующие экспериментальные методики, автор делает обоснованный вывод о том, что существующие методики не позволяют точно определить пространственное распределение радиосенсибилизатора в опухоли.

В этом случае для определения пространственного распределения, как считает автор, возможно использование математических моделей накопления

препарата в опухоли. Использование таких моделей позволит добиться повышения эффективности химиолучевой терапии онкологических патологий.

Анализируя существующие подходы к моделированию, автор делает вывод, что большинство существующих математических моделей относятся к описательным математическим моделям. Имитационные модели в биологии и медицине распространены несоизмеримо меньше. Это обусловлено тем, что при создании имитационных моделей возникают ситуации, когда необходимо вводить ряд определенных допущений, упрощающих модель. И чем сложнее изучаемый объект и изучаемые процессы, тем больше таких допущений.

В качестве выхода из описанной выше ситуации для решения проблемы создания математических моделей биологических процессов автор диссертации видит в использовании стохастических дифференциальных уравнений.

Материалы и методы создания математических моделей биологических процессов автор диссертации приводит во второй главе.

Для построения имитационной математической модели биологических систем автор диссертации предлагает использовать стохастические дифференциальные уравнения, состоящие из двух частей: в первую часть входят первичные причины, во вторую – случайные.

Первичные причины – это главные (превалирующие) процессы, которые с наибольшей вероятностью (равной единице) влияют на состояние или положение в пространстве молекул агента. Наличие этих причин подтверждено экспериментально, и результат воздействия можно определить однозначно. Эти процессы хорошо изучены, то есть все параметры, необходимые для их математического описания, могут быть измерены экспериментально.

Случайные причины – сопутствующие процессы, имеющие не предсказуемое влияние на превалирующие процессы. Они либо мало изучены, либо для их полноценного моделирования недостаточно данных. Для описания таких процессов автор предлагает использовать плотность вероятности случайного процесса имеющего распределение Гаусса.

Результаты исследований

Используя описанный выше подход, автор, разработал ряд имитационных математических моделей.

Проведенные расчеты для радиосенсибилизатора ^{10}B (бор-10 фенилаланина) позволяют сделать вывод, о детальной динамики накопления и выведения радиосенсибилизатора в изучаемом объеме.

Для химиотерапевтического препарата («Цисплатин») результаты расчетов позволяют сделать вывод, о детальной динамики накопления и выведения радиосенсибилизатора с учетом различных внутриклеточных состояний.

Результаты моделирования показывают, что оптимальное время проведения нейтрон-захватной терапии с помощью ^{10}B (бор-10-фенилаланин) составляет от 8 до 12 часов после начала двухчасового введения препарата.

Для химиолучевой терапии с цисплатином оптимальное время проведения облучения составляет от 3 до 5 суток после начала введения цисплатина.

Таким образом, на основании модельных расчётов, автором сделан важный вывод, что при комбинировании химиотерапии с лучевым воздействием на солидные опухоли предпочтительнее в начале вводить цисплатин, а затем проводить облучение.

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

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата полностью соответствует тексту диссертационного исследования.

Несмотря на общую положительную оценку работы, по содержанию диссертации можно отметить следующие замечания:

1. Отсутствие в разделе публикации по теме диссертации конкретных ссылок на работы автора по теме диссертации. Наличие таких ссылок обычно упрощает анализ полноты опубликования автором основных научных результатов диссертации;
2. В тексте диссертации сказано, что все случайные величины в системе уравнений (17) определялись путем анализа природы описываемого ими преобладающего процесса и возможных сопутствующих процессов или факторов, влияющих на него. Какая погрешность?
3. Стр.89. Статистическая обработка результатов расчета проводилась по 30 и более независимым реализациям совокупности случайных процессов, что позволяет оценить дисперсию искомых величин.

Так какова дисперсия? По Стюденту или по Нормальному закону?

Заключение.

Указанные недостатки не снижают ценность работы, основные результаты работы имеют высокую теоретическую и практическую значимость.

Представляемая диссертационная работа посвящена актуальному направлению в радиационной биологии и радиационной медицины – исследованию кинетики распределения радиосенсибилизаторов в опухоли для повышения эффективности лучевой терапии.

Работа имеет как фундаментальное теоретическое, так и прикладное значение в силу того, что при разработке и создании радиосенсибилизаторов их избирательное попадание и накопление именно в опухолевой ткани имеет важное значение для успешной борьбы с раковыми опухолями.

Считаю, что работа Гиневского Д.А. 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

представляет собой самостоятельное законченное исследование. В своей работе автор смог сформулировать новый подход в построении математических моделей, позволяющих рассчитать пространственно-временную динамику представляющих интерес сенсibilизаторов. Результаты расчетов убедительно указывают на конкретный временной интервал, когда эффект от облучения будет максимальным, что является решением важной научной задачи.

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).

Профессор кафедры «Низких температур»
ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский университет «МЭИ».

Доктор технических наук А.В. Бухаров
Моб. телефон: 8-916-327-72-20
Электронная почта: boukharov@mail.ru



Телефон организации: +7 (495)362-72-01
Адрес: 111250, Россия, г. Москва,
Красноказарменная улица, дом 14
<https://mpei.ru/Pages/default.aspx>

Подпись А.В. Бухарова заверяю.

Начальник управления по работе с персоналом Н.Г. Савин
ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский университет «МЭИ».

«10» 08 2026 г.

Подпись _____
удостоверяю
начальник управления по
работе с персоналом

8



Н.Г. Савин

