

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Риттера Генриха Сергеевича на тему: «ИЗУЧЕНИЕ КЛЕТОЧНЫХ И МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ РАДИОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ДВУЦЕПОЧЕЧНОЙ РНК *SACCHAROMYCES CEREVISIAE*», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.22. – Клеточная биология

Диссертация Риттера Генриха Сергеевича посвящена изучению радиопротекторных свойств нового радиозащитного препарата, созданного на основе РНК дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. Тема диссертации, безусловно, актуальна, так как в настоящее время значимость и использование ядерной энергетики растёт и будет расти, и вместе с ней будет расти потребность в эффективных, нетоксичных для человека радиопротекторных препаратах. Стоящий в данный момент на вооружении РФ штатный радиозащитный препарат «Б-190» был разработан в 70-е годы прошлого столетия и, несмотря на высокую эффективность, обладает рядом недостатков, ограничивающих область его применения.

Автору удалось выделить из суммарной дрожжевой РНК активное вещество, а именно двуцепочечную фракцию нуклеиновой кислоты (дцРНК), обладающее радиопротекторным эффектом. Была дана его подробная характеристика, а также показана высокая эффективность в экспериментах с облученными мышами (до 100% выживаемости при облучении абсолютно летальной дозой в 9,4 Гр). Также, в витальных тестах было установлено, что радиопротектор обладает пролонгированным эффектом, обеспечивая выживаемость до 100% при облучении на 4 сутки и до 60% при облучении на 8-й и 12-й день после введения препарата. Кроме того, в отдельном тесте была показана 60% выживаемость у группы мышей, обработанной радиопротектором через 4 часа после облучения дозой 9,4 Гр. Представленные результаты интересны не только доказательством высокой эффективности данного препарата, но и демонстрацией широкого диапазона его применения. Современные радиозащитные препараты делятся на препараты экстренного (принимаются однократно за 60-20 минут до облучения) и пролонгированного (принимаются многократно за несколько дней/недель до облучения) действия, а так же на радиомитигаторы, смягчающие последствия радиационного поражения при их введении в ранние сроки после облучения. дцРНК, судя по всему, обладает всеми качествами вышеперечисленных типов радиозащитных соединений, что сильно расширяет область её применения в сравнении с существующими препаратами.

Автором было показано, что при внутривенном введении дцРНК не деградирует в крови и накапливается преимущественно в костном мозге мышей. При обработке клеток костного мозга *in vitro*, дцРНК интернализуется стволовыми клетками (c-Kit<sup>+</sup> и CD34<sup>+</sup>), стимулируя их пролиферацию и колониобразование. В витальных тестах в крови облученных мышей, обработанных до облучения дцРНК, были обнаружены ранние гемопоэтические предшественники. Кроме того, в селезенках мышей, предварительно обработанных препаратом РНК, на 10-ый день после облучения наблюдается множество лейкоцитарных колоний, в отличие от полностью опустошенных селезенок контрольных мышей, необработанных препаратом. Генрих Сергеевич показал, что циркулирующие в кровотоке стволовые гемопоэтические клетки либо оседают в различных органах,

преимущественно в селезенке, либо возвращаются в костный мозг. Поэтому лейкоцитарные колонии, которые образуются в селезенке, являются, по мнению Г.С. Риттера, потомками циркулирующих в крови гемопоэтических предшественников. Таким образом, Генрих Сергеевич показал, что радиопротекторное действие препарата дцРНК обусловлено интернализацией фрагментов дцРНК гемопоэтическими стволовыми клетками, что спасает их при облучении. В результате этого большой пул выживших стволовых клеток крови способствуют быстрому восстановлению кроветворной системы мыши.

Так же автором были сделаны предположения относительно молекулярного механизма действия нового радиозащитного препарата. Генрих Сергеевич считает, что фрагменты дцРНК, достигшие ядра, могут участвовать в процессах репарации двуцепочечных разрывов ДНК, возникших в результате воздействия ионизирующего излучения. Публикации, описывающие такие механизмы репарации, уже существуют, но радиозащитных соединений, функционирующих на основе этого механизма, разработано не было. Представленный в диссертации препарат потенциально сможет стать первым.

Диссертационная работа Риттера Генриха Сергеевича является законченным исследованием, безусловно актуальным и оригинальным, имеющим не только теоретическую, но и практическую ценность. Она широко апробирована на 6 научных конференциях и освещена в 5 статьях, опубликованных в ведущих научных изданиях, включенных в перечень ВАК и индексируемых в базах Scopus и Web of Science. По результатам работы зарегистрирован патент на способ защиты животных от высокодозового ионизирующего излучения.

Считаю, что диссертационная работа Риттера Генриха Сергеевича соответствует всем требованиям ВАК, предъявляемых к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения ему искомой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.22. – Клеточная биология.

Академик РАН, доктор биологических наук, научный руководитель Института молекулярной и клеточной биологии СО РАН, 630099, Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева 8/2, тел.: 8 (383)363-90-41, email.: zhimulev@mcb.nsc.ru

Жимулёв Игорь Фёдорович



Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт молекулярной и клеточной биологии  
Сибирского отделения Российской академии наук  
Подпись *И. Ф. Жимулёв*  
Заведующий сектором *А. Г. Ахмедов*  
«29» *сентября* 2023 г.