

*На правах рукописи*

**ПИГАРЕВ**  
**Сергей Евгеньевич**

**ВЛИЯНИЕ ПОЛИФЕНОЛЬНОЙ КОМПОЗИЦИИ,  
СОДЕРЖАЩЕЙ МОЛИБДЕН (ВР-С2), НА ПОВРЕЖДЕНИЯ ДНК,  
ИНДУЦИРОВАННЫЕ ФИЗИЧЕСКИМИ И ХИМИЧЕСКИМИ  
КАНЦЕРОГЕННЫМИ ФАКТОРАМИ  
У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

Санкт-Петербург – 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН **Анисимов Владимир Николаевич**

**Официальные оппоненты:** **Немцова Елена Романовна** – доктор биологических наук, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Федерального государственного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущий научный сотрудник отдела фармакологии биомедицинских препаратов (Москва)

**Кирсанов Кирилл Олегович**, доктор биологических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий лабораторией канцерогенных веществ НИИ экспериментальной онкологии и канцерогенеза (Москва)

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ростов-на-Дону)

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 г. в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.1.033.01 при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68) и на сайте <http://www.niioncologii.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета 21.1.033.01,  
доктор медицинских наук, доцент

**Филатова Лариса Валентиновна**

## ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Химиотерапевтические препараты и лучевая терапия, в основе которых лежит их цитотоксическое действие, используются самостоятельно и в сочетании друг с другом при лечении злокачественных новообразований (Debela D.T. et al., 2021; Newhauser W.D. et al., 2016). Эти виды терапии вызывают немедленные и отсроченные побочные эффекты, проявляющиеся, в частности, в повреждении сердечно-сосудистой, центральной нервной системы, нарушении фертильности и, что представляет наибольший интерес в настоящей работе, в образовании вторых опухолей (Newhauser W.D. et al., 2016). И хотя у пациентов на поздних стадиях заболеваний возможная генотоксичность терапии вызывает меньшие опасения и не сказывается на выборе тактики лечения, у пациентов с репродуктивным потенциалом (на ранних стадиях заболевания и у детей) она является значимым фактором риска. Поиск таких подходов к лечению, которые бы не ухудшали качество жизни пациентов ни во время, ни после окончания лечения остаётся актуальной задачей современной онкологии (Debela D.T. et al., 2021). Значительные усилия прикладываются к созданию более безопасных лекарственных препаратов и инструментальных методов лечения. Ещё одним подходом могла бы стать разработка и внедрение препаратов, защищающих клетки здоровых тканей от повреждений или способствующих их репарации.

Полифенольные соединения, для многих из которых имеются экспериментальные данные, убедительно демонстрирующие генопротекторный, антимуtagenный потенциал и безопасность, являются потенциальными кандидатами для успешной реализации второго подхода (Kuroda Y., Nara Y., 1999; Potapovich A.I. et al., 2023).

Эти обстоятельства определяют актуальность проведённого исследования соединения ВР-С2 («бипи-сидва»), представляющего собой водорастворимую композицию бензолполикарбонновых кислот с молибденом – кофактором ферментов систем детоксикации организма млекопитающих. Особый интерес к данному препарату обусловлен тем, что он может рассматриваться как потенциальное средство профилактики генотоксических повреждений и обусловленных ими отдалённых

последствий противоопухолевого лечения, в том числе возникновения вторых опухолей.

### **Степень разработанности темы**

Родственные ВР-С2 препараты на основе водорастворимых производных лигнина достаточно хорошо изучены в качестве противоопухолевых средств (Anisimov V.N. et al., 2017; Fedoros E.I et al., 2022; Solovyev N.D. et al., 2017), а также в качестве средств сопроводительной терапии пациентов, получающих лучевое или химиотерапевтическое лечение (Губарева Е.А. и др., 2018; Вукон V.N. et al., 2018; Panchenko A.V. et al., 2018). Их восстанавливающее действие в отношении повреждений различных систем (иммунной, кроветворной и пищеварительной) было показано в экспериментальных исследованиях, при этом отрицательное влияние на эффективность проводимого противоопухолевого лечения отсутствовало (Панченко А.В., 2019).

В настоящей работе мы изучали биологическую активность полифенольной композиции ВР-С2 в отношении повреждений ДНК, вызванных химическими агентами, и трансгенерационных повреждений (канцерогенеза), вызванных ионизирующим излучением. Композиция ВР-С2 содержит полифенольные соединения, полученные из гидролизного лигнина и молибден, и ранее для неё (в моделях *in vivo* и *in vitro*) было показано множественное биологическое действие (иммуномодулирующее, противовоспалительное) и изучена безопасность при однократном и курсовом применении (Быков В.Н. и др., 2020; Вукон V.N. et al., 2018; Panchenko A.V. et al., 2017; Larsen S. et al, 2015).

ВР-С2 разрабатывается в качестве средства профилактики и лечения повреждений, вызванных случайным (чрезвычайные ситуации) или запланированным (лучевая терапия) воздействием ионизирующей радиации.

Известно, что противоопухолевое лечение часто сопровождается генотоксическим эффектом, и может создавать отдалённые риски как для самого пациента, так и для его потомства (Patel B. V., Hotaling J.M., 2020). При том, что существуют экспериментальные работы, описывающие трансгенерационное влияние канцерогенов (Воробцова И.Е., 2006); исследования, посвящённые тестированию антиканцерогенных препаратов в таких моделях, практически отсутствуют.

### **Цель исследования**

Целью исследования являлась экспериментальная оценка генопротекторного (антигенотоксического и антимуtagenного) и антиканцерогенного действия фармацевтической композиции, содержащей полифенольные соединения, полученные из гидролизного лигнина, и молибден (BP-C2).

### **Задачи исследования**

1. Оценить генотоксическое действие BP-C2 *in vivo* на клетки печени, клетки красного костного мозга и клетки периферической крови у крыс.
2. Оценить антигенотоксическую активность BP-C2 *in vivo* в соматических клетках крыс, и в соматических и половых клетках мышей.
3. Оценить антимуtagenную активность BP-C2 *in vivo* в соматических и половых клетках мышей.
4. Изучить антиканцерогенное действие BP-C2 в модели трансгенерационного канцерогенеза, вызванного введением уретана потомству облучённых мышей-родителей.

### **Научная новизна**

Впервые установлено антигенотоксическое и антимуtagenное действие полифенольной композиции BP-C2 в отношении соматических и половых клеток тканей мышей и крыс, подвергнутых воздействию генотоксических агентов с различными механизмами повреждающего действия (метилметансульфонат, диоксидин, циклофосфамид, этопозид).

Впервые в модели трансгенерационного канцерогенеза у потомства мышей, чьи родители были подвергнуты однократному общему равномерному облучению в дозе 1 Гр, показано антиканцерогенное действие композиции BP-C2 при условии её применения у облучённых родителей и их потомства или только у облучённых родителей.

### **Теоретическая и практическая значимость**

В ходе выполнения диссертационного исследования были получены данные о возможности использования BP-C2 для снижения повышенной чувствительности потомства облучённых родителей к действию канцерогенов. Проведена оценка генотоксического, антигенотоксического и

антимутагенного действия изучаемой композиции на различных тест-системах – крысах и мышах; положительные эффекты были доказаны для всех изученных модельных объектов.

Таким образом, получены новые доклинические данные, свидетельствующие о перспективности дальнейшего клинического изучения и последующего применения композиции ВР-С2 для профилактики отдалённых генотоксических эффектов, вызванных лучевым или химиотерапевтическим лечением у онкологических пациентов.

В совокупности с ранее полученными Панченко А.В. (2019) экспериментальными данными о безопасности ВР-С2 и родственных соединений (ВР-Сх-1, ВР-С3), а также их способности снижать токсические эффекты алкилирующих агентов и антиметаболитов в органах гемопоэза и лимфопоэза, в клетках кишечного эпителия, оказывать радиопротекторное действие при общем равномерном облучении, угнетать спонтанный канцерогенез, оказывать геропротекторное действие, а также не снижать эффективность различных режимов химиотерапии на моделях опухолей у грызунов, новые результаты позволяют сформировать доклиническое обоснование для заявки на разрешение о проведении клинических испытаний ВР-С2 по указанному показанию.

Результаты диссертационного исследования также можно рассматривать как существенный задел для разработки препарата профилактики рисков у работников производств повышенной радиационной опасности и повышения их качества жизни.

### **Методология и методы исследования**

В качестве объекта в диссертационном исследовании использовалась композиция ВР-С2, содержащая полифенольные соединения выделенные из гидролизного лигнина и молибден. Была проведена серия экспериментов по изучению генотоксического, а также антигенотоксического и антимутагенного действия исследуемой композиции с использованием широкого спектра химических генотоксикантов с различными механизмами повреждающего действия.

Проведён подбор доз лучевого воздействия, позволяющих сохранить фертильность самцов мышей, и изучены трансгенерационные эффекты облучения родителей в модели канцерогенеза лёгких у потомства. В экспериментах использовали метод ДНК-комет, цитогенетические,

радиобиологические методы, методы экспериментальной онкологии, в частности патоморфологические методы исследования.

Часть исследований антигенотоксического и антимуtagenного действия композиции ВР-С2 была проведена на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова».

В работе применены современные методы статистического анализа, что позволяет считать полученные данные убедительными и достоверными.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Однократное пероральное введение композиции ВР-С2 крысам в диапазоне доз от 20 до 2000 мг/кг не вызывает повреждений ДНК соматических клеток печени, красного костного мозга и лейкоцитов.

2. Однократное пероральное введение композиции ВР-С2 крысам в диапазоне доз от 20 до 200 мг/кг и мышам в диапазоне доз от 60 до 120 мг/кг снижает повреждённость ДНК в соматических и половых клетках алкилирующими агентами метилметансульфонатом и циклофосфамидом, прооксидантом диоксидином, но не ингибитором топоизомеразы II этопозидом. При многократном пероральном введении мышам в дозе 60 мг/кг композиция ВР-С2 эффективно снижает повреждённость ДНК соматических клеток, а в дозе 120 мг/кг увеличивает повреждающий эффект циклофосфамида в клетках печени.

3. Однократное пероральное введение мышам в дозах 80 и 120 мг/кг ВР-С2 снижает цитогенетические эффекты диоксида и циклофосфамида в клетках печени, костного мозга и крови, а также эффекты этопозиды в клетках ооцитов и семенников. При многократном введении ВР-С2 в дозе 60 мг/кг снижает цитогенетические эффекты диоксида и циклофосфамида, а в более высоких дозах либо увеличивает уровень хромосомных aberrаций, либо не влияет на него.

4. Композиция ВР-С2, при её использовании непосредственно у облучённых самцов мышей  $F_0$  или в обоих поколениях (у облучённых самцов поколения  $F_0$  и у их потомков) снижает частоту уретан-индуцированных опухолей лёгкого у их потомков, показавших более высокий фоновый уровень чувствительности к этому канцерогену.

### **Степень достоверности и апробация работы**

Достоверность и обоснованность полученных результатов определяется включением достаточного количества экспериментальных животных с формированием необходимых групп контроля. Всего 56 беспородных крыс и 210 мышей линии BALB/c было включено в краткосрочные исследования генотоксического, антигенотоксического и антимуtagenного эффекта композиции ВР-С2 и суммарно 1052 мышей линии BALB/c были использованы в исследовании влияния ВР-С2 на трансгенерационные эффекты лучевого воздействия. Результаты подтверждены в нескольких экспериментальных моделях, были получены с применением современных методов, проверка гипотез проводилась при помощи адекватных статистических критериев.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на следующих специализированных научных международных мероприятиях: V и VII конференции международного гуминового общества по гуминовым инновационным технологиям (19 – 23 октября, 2019 г., г. Москва; 18 – 21 ноября, 2022 г., г. Москва), ежегодных конференциях Международного общества по изучению радиации (Radiation Research Society) (18 – 21 октября, 2020 г.; 3 – 6 октября, 2021 г.; 16 – 19 октября, 2022 г., США), Международной научно-практической конференции «Эксперимент в хирургии и онкологии» (14 – 16 сентября, 2022 г., г. Курск), международной конференции по вопросам радиации (ConRad) (08 – 11 мая, 2022 г., Германия).

Исследование поддержано грантом Российского Научного Фонда №20-15-00330 (руководитель: д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН Анисимов В.Н.).

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты диссертационного исследования внедрены в научную практику Научной лаборатории канцерогенеза и старения ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (Акт о внедрении от 20.11.2023г.).

### **Личный вклад автора**

Автор диссертационного исследования предложил концепцию исследования, сформулировал его цель и задачи, проанализировал литературу по теме исследования, непосредственно участвовал в

проведении экспериментальных исследований, в частности, выполнял прижизненные манипуляции с животными, гематологические и патоморфологические исследования.

Соискатель самостоятельно выполнил статистический анализ данных, основываясь на котором, описал результаты и сформулировал выводы, подготовил публикации в рецензируемых изданиях, а также оформил настоящую рукопись.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Основные результаты работы, научные положения и выводы, описанные в диссертационной работе, соответствуют п. 2 паспорта специальности «3.1.6. – Онкология, лучевая терапия» («биологические науки»).

### **Публикации**

Результаты исследования отражены в 11 печатных работах, из них 2 статьи в зарубежных изданиях (Q1 или Q2 согласно базам данных Web of Science и Scopus), 3 статьи в рецензируемых отечественных изданиях, индексируемых в международных базах данных (Scopus, Springer, Web of Science).

### **Структура и объем диссертации**

Рукопись включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, изложение результатов собственных исследований и их обсуждение, заключение и выводы, а также список цитированной литературы. Диссертационная работа изложена на 140 страницах, иллюстрирована 37 таблицами и 15 рисунками. Список использованной литературы включает в себя 237 источников, из них 223 на иностранных языках.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

#### **Объект исследования**

BP-C2 представляет собой водорастворимую композицию производного лигнина BP-Cx-1 (бипи-си-икс-один) с молибденом.

BP-Cx-1 является смесью бензолполикарбоновых кислот (полифенольных соединений), которые выделяют из гидролизного лигнина путём высокотемпературной щелочной экстракции в присутствии кислорода. BP-Cx-1 содержит карбоксильные и карбонильные группы, образующиеся в результате окисления исходного лигнина и отличается от других известных полифенольных полимеров высоким содержанием ароматических структур, составляющих основу BP-Cx-1, отсутствием азот- и серо-содержащих соединений (по данным ЯМР) (Fedoros E.I. et al., 2018).

Молибден, входящий в состав композиции BP-C2, является незаменимым кофактором ряда ферментов, участвующих в поддержании метаболического гомеостаза млекопитающих (Adamus J.P. et al, 2024; Ale-Ebrahim M. et al., 2015; Foteva V. et al., 2023; Oskarsson A., Kippler M., 2023).

Композиция BP-C2 получается в соответствии со способом, описанным в патенте US9644074B2 (Shipov V. et al., 2013). В исследованиях использовалась композиция BP-C2 в форме 2% водного раствора для перорального применения (ООО «Нобель»). В качестве растворителя и «плацебо» использовали фильтрованную воду.

#### **Препараты для индукции генотоксического стресса и канцерогенеза**

В экспериментах использовали химически чистые соединения и лекарственные препараты: Метилметансульфонат (Sigma-Aldrich); Диоксидин (ОАО Новосибхимфарм); Циклофосфамид (Sigma-Aldrich); Этопозид-Тева (Pharmachemie, B.V.); Уретан (Этилкарбамат) (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.).

#### **Животные и их содержание**

Животные содержались в виварии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в условиях 12-часового фотопериода, при температуре воздуха в комнате 18 – 26°C, относительной влажности воздуха 30 – 70% и кратности воздухообмена 8 объёмов в час. Животных содержали

в поликарбонатных клетках (мышей максимум по 10, крыс максимум по 5 особей в клетке) на подстиле. Грызуны ежедневно получали полнорационный комбикорм («Лабораторкорм», Москва, Россия) и водопроводную фильтрованную воду или воду с раствором композиции ВР-С2 *ad libitum*.

В исследованиях по оценке генотоксической и антигенотоксической активности ВР-С2 было включено 56 аутбредных самцов крыс (питомник ФГБУН НЦБМТ ФМБА России, филиал «Столбовая»).

В исследовании антигенотоксической и антимуtagenной активности ВР-С2 было использовано 150 самцов и 60 самок мышей линии BALB/C (питомник «Андреевка» – филиал ФГБУН НЦБМТ ФМБА России).

В исследовании трансгенерационного канцерогенеза в поколении родителей F<sub>0</sub> использовали 241 самца мышей линии BALB/C в возрасте 3 месяцев и 471 самку мышей BALB/C того же возраста (для размножения). Животные были получены из питомника ФГБУН НЦБМТ ФМБА России, филиал «Столбовая». В эксперимент на поколении F<sub>1</sub> были включены 171 самка и 169 самцов BALB/C, полученных от поколения F<sub>0</sub> в виварии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Все исследования с использованием животных были одобрены Комитетом по этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (протокол № 15 от 21.11.2019).

### **Генотоксикологические и цитогенетические методы**

Для изучения генотоксических и антигенотоксических эффектов использовали метод ДНК-комет в щелочной и нейтральной версиях так, как описано в статье (Жанатаев А.К. и др., 2018).

Повреждение ДНК оценивали по показателю процентного содержания ДНК в «хвосте» ДНК-комет (%ДНК в хвосте). В отдельную категорию выделяли атипичные ДНК-кометы, имеющие широкие диффузные «хвосты» (%ДНК в хвосте >75%) и практически отсутствующие «головы», которые являются показателем цитотоксического воздействия повреждающего агента (Møller P., Loft S., 2014).

Препараты костного мозга для цитогенетического анализа готовили с использованием материала, выделенного из бедренных костей мышей по стандартной методике (Preston J.R. et al., 1987).

От каждого животного оценивали как минимум 100 метафаз. Определяли количество клеток с ахроматическими пробелами (гепами), хромосомными и хроматидными фрагментами и обменами различного типа (Savage J.R.K., 1976). Также оценивали количество клеток с множественными повреждениями, для чего отдельно учитывали метафазы с пятью и более хромосомными повреждениями.

Выделение ооцитов и анализ микропрепаратов проводили по стандартной методике (Плигина К.Л. и др., 2013).

Оценивали количественные (набор хромосом) и структурные нарушения (одиночные и парные фрагменты, обмены различного типа), а также преждевременное расхождение сестринских хроматид (ПРСХ).

Расчёт антигенотоксического эффекта (% АГЭ) производили по формуле:

$$\% \text{АГЭ} = 100 - \left( \frac{\% \text{ ДНК в хвосте}_{\text{к+г}}}{\% \text{ ДНК в хвосте}_{\text{г}}} \right) \times 100 \quad (1),$$

где: % ДНК в хвосте<sub>к+г</sub> – показатель %ДНК в хвосте в клетках органа/ткани при действии генотоксиканта и композиции ВР-С2; % ДНК в хвосте<sub>г</sub> – показатель %ДНК в хвосте в клетках органа/ткани при действии генотоксиканта.

Процент относительного снижения миграции ДНК (%ОСМ) определяли по формуле:

$$\% \text{ОСМ} = 100 - \left( \frac{\% \text{ ДНК в хвосте}_{\text{опыт}}}{\% \text{ ДНК в хвосте}_{\text{контроль}}} \right) \times 100 \quad (2),$$

где: % ДНК в хвосте<sub>опыт</sub> – показатель повреждения ДНК в опытной группе;

% ДНК в хвосте<sub>контроль</sub> – показатель повреждения ДНК в контрольной группе.

Расчёт антимуtagenного эффекта (%АМЭ) проводили по формуле:

$$\% \text{АМЭ} = 100 - \left( \frac{\% \text{ХрА}_{\text{к+г}}}{\% \text{ХрА}_{\text{г}}} \right) \times 100 \quad (3),$$

где: %ХрА<sub>к+г</sub>– доля клеток с хромосомными нарушениями при действии генотоксиканта и композиции ВР-С2; %ХрА<sub>г</sub>– доля клеток с хромосомными нарушениями при действии генотоксиканта.

## **Радиобиологические методы исследования**

Животные подвергались общему относительно равномерному облучению гамма-квантами на установке ИГУР-1 ( $^{137}\text{Cs}$ , 1,1 Гр/мин) в утреннее время. Рандомизацию животных в группы ВР-С2 или плацебо проводили после облучения. С животными контрольной группы проводили описанные манипуляции при отключённом источнике гамма-радиации.

## **Методы лабораторной диагностики**

Клинический анализ крови проводили в образцах (100 мкл), взятых в пробирки с КзЭДТА (VACUETTE®, Greiner Bio-One, Австрия), на автоматическом ветеринарном гематологическом анализаторе BC-2800Vet (Mindray, Китай) с использованием набора расходных материалов MINI PACK (Mindray, Китай).

## **Патоморфологические исследования**

Все павшие и подвергнутые плановой или внеплановой эвтаназии животные подвергались патоморфологическому исследованию, включая аутопсию с макроскопическим описанием, макроскопическую оценку опухолевых новообразований в лёгких, а также гистологическое исследование тканей и органов. Опухоли классифицировали согласно рекомендациям МАИР (Turusov V., Mohr U., 1990).

## **Схемы опытов**

*Исследования генотоксической, антигенотоксической и антимуtagenной активности ВР-С2*

Безопасность (генотоксичность), антигенотоксическую и антимуtagenную активность ВР-С2 оценивали в серии отдельных краткосрочных исследований на лабораторных грызунах, как показано на Рисунок 1 и в Таблице 1-7.

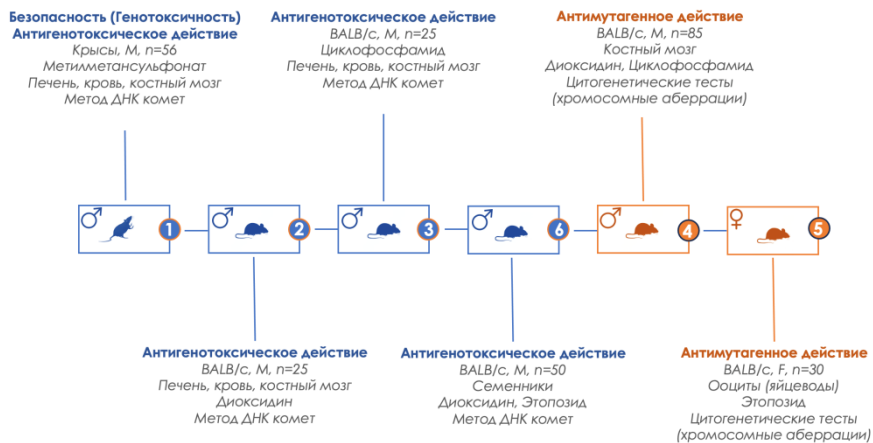
**BP-C2: БЕЗОПАСНОСТЬ (ГЕНОТОКСИЧНОСТЬ) - АНТИГЕНОТОКСИЧЕСКОЕ - АНТИМУТАГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ**


Рисунок 1. Схема исследований генотоксической, антигенотоксической и антимутагенной активности BP-C2

Таблица 1 – Схема исследований генотоксической и антигенотоксической активности BP-C2 у самцов крыс

Группа	Вещество	Доза (мг/кг)	Путь введения	Кол-во животных
Контроль (Отриц.)	ФР	40	IP	7
Контроль (Полож.)	ММС	40	IP	7
BP-C2 <sub>(20)</sub>	BP-C2	20	PO	7
BP-C2 <sub>(200)</sub>	BP-C2	200	PO	7
BP-C2 <sub>(2000)</sub>	BP-C2	2000	PO	7
BP-C2 <sub>(20)</sub> +ММС <sub>(40)</sub>	BP-C2	20	PO	7
	ММС	40	IP	
BP-C2 <sub>(100)</sub> +ММС <sub>(40)</sub>	BP-C2	100	PO	7
	ММС	40	IP	
BP-C2 <sub>(200)</sub> +ММС <sub>(40)</sub>	BP-C2	200	PO	7
	ММС	40	IP	

Примечание – Метилметансульфонат (ММС) или Физраствор (ФР) однократно внутривенно (IP) через 1 час после BP-C2; BP-C2 однократно внутривенно (PO). Этанализа через 1, 6 и 18 часов после ММС. Готовили препараты печени, крови и клеток костного мозга. Щелочной вариант метода ДНК комет.

Таблица 2 – Схема исследований антигенотоксической активности ВР-С2 при совместном введении с диоксидином у самцов мышей BALB/C

Группа	Вещество	Доза (мг/кг)	Путь введения	Кол-во животных
Контроль (Отриц.)	ФР	300	IP	5
Контроль (Полож.)	ДН	300	IP	5
ВРС2 <sub>(60)</sub> +ДН <sub>(300)</sub>	ВР-С2	60	PO	5
	ДН	300	IP	
ВРС2 <sub>(80)</sub> +ДН <sub>(300)</sub>	ВР-С2	80	PO	5
	ДН	300	IP	
ВРС2 <sub>(120)</sub> +ДН <sub>(300)</sub>	ВР-С2	120	PO	5
	ДН	300	IP	

Примечание – Диоксидин (ДН) или физраствор (ФР) однократно внутривнутрибрюшинно (IP); ВР-С2 однократно внутривнутрижелудочно (PO) за 1ч до ДН. Эвтаназия через 1,5 часа после ДН. Готовили препараты печени, крови и клеток костного мозга. Щелочной и нейтральный варианты метода ДНК комет в группах с ДН.

Таблица 3 – Схема исследований антигенотоксической активности ВР-С2 при совместном введении с циклофосфамидом у самцов мышей BALB/C

Группа	Вещество	Доза (мг/кг)	Путь введения	Кол-во животных
Контроль (Отриц.)	ФР	40	IP	5
Контроль (Полож.)	ЦФ	40	IP	5
ВРС2 <sub>(60)</sub> +ЦФ <sub>(40)</sub>	ВР-С2	60	PO	5
	ЦФ	40	IP	
ВРС2 <sub>(80)</sub> +ЦФ <sub>(40)</sub>	ВР-С2	80	PO	5
	ЦФ	40	IP	
ВРС2 <sub>(120)</sub> +ЦФ <sub>(40)</sub>	ВР-С2	120	PO	5
	ЦФ	40	IP	

Примечание: – Циклофосфамид (ЦФ) или физраствор (ФР) однократно внутривнутрибрюшинно (IP); ВР-С2 однократно внутривнутрижелудочно (PO) за 1ч до ЦФ. Эвтаназия через 3 часа после ЦФ. Готовили препараты печени, крови и клеток костного мозга. Щелочной вариант метода ДНК комет с дополнительной инкубацией с ММС (15 мг/мл) в группах с ЦФ.

Таблица 4 – Схема исследований антимуtagenной активности ВР-С2 в клетках костного мозга самцов мышей BALB/C при совместном введении с диоксидином или циклофосфамидом

Группа	Вещество	Доза (мг/кг)	Путь введения	№ животных
Контроль (Отриц.)	-	-	-	5
Контроль (Полож.) 1	ДН	200	IP	5
Контроль (Полож.) 2	ДН	200	IP	5
Контроль (Полож.) 3	ЦФ	20	IP	5
Контроль (Полож.) 4	ЦФ	20	IP	5
ВРС2 <sub>(60)</sub> +ДН <sub>(200)</sub>	ВР-С2	1*60	PO	5
	ДН	200	IP	
ВРС2 <sub>(80)</sub> +ДН <sub>(200)</sub>	ВР-С2	1*80	PO	5
	ДН	200	IP	

Группа	Вещество	Доза (мг/кг)	Путь введения	№ животных
ВРС <sub>2(120)</sub> +ДН <sub>(200)</sub>	ВР-С2	1*120	РО	5
	ДН	200	ИР	
ВРС <sub>2(4*60)</sub> +ДН <sub>(200)</sub>	ВР-С2	4*60	РО	5
	ДН	200	ИР	
ВРС <sub>2(4*80)</sub> +ДН <sub>(200)</sub>	ВР-С2	4*80	РО	5
	ДН	200	ИР	
ВРС <sub>2(4*120)</sub> +ДН <sub>(200)</sub>	ВР-С2	4*120	РО	5
	ДН	200	ИР	
ВРС <sub>2(60)</sub> +ЦФ <sub>(20)</sub>	ВР-С2	1*60	РО	5
	ЦФ	20	ИР	
ВРС <sub>2(80)</sub> +ЦФ <sub>(20)</sub>	ВР-С2	1*80	РО	5
	ЦФ	20	ИР	
ВРС <sub>2(120)</sub> +ЦФ <sub>(20)</sub>	ВР-С2	1*120	РО	5
	ЦФ	20	ИР	
ВРС <sub>2(4*60)</sub> +ЦФ <sub>(20)</sub>	ВР-С2	4*60	РО	5
	ЦФ	20	ИР	
ВРС <sub>2(4*80)</sub> +ЦФ <sub>(20)</sub>	ВР-С2	4*80	РО	5
	ЦФ	20	ИР	
ВРС <sub>2(4*120)</sub> +ЦФ <sub>(20)</sub>	ВР-С2	4*120	РО	5
	ЦФ	20	ИР	

Примечание – Диоксидин (ДН), Циклофосамид (ЦФ) или физраствор (ФР) однократно внутрибрюшинно (ИР) через 1 час после последнего введения ВР-С2; ВР-С2 внутривенно (РО) однократно или четырёхкратно (1 раз в день). Эвтаназия через 24 часа после ДН или ЦФ (колхицин 4 мг/кг за 2,5ч до эвтаназии). Готовили цитогенетические микропрепараты костного мозга.

Таблица 5 – Схема исследований антимуtagenной активности ВР-С2 в ооцитах самок мышей BALB/C при совместном введении с этопозидом

Группа	Вещество	Доза (мг/кг)	Путь введения	Кол-во животных
Контроль (Отриц.)	ФР	20	ИР	6
Контроль (Полож.)	ЭТ	20	ИР	6
ВРС <sub>2(60)</sub> +ЭТ <sub>(20)</sub>	ВР-С2	60	РО	6
	ЭТ	20	ИР	
ВРС <sub>2(80)</sub> +ЭТ <sub>(20)</sub>	ВР-С2	80	РО	6
	ЭТ	20	ИР	
ВРС <sub>2(120)</sub> +ЭТ <sub>(20)</sub>	ВР-С2	120	РО	6
	ЭТ	20	ИР	

Примечание – Индукция суперовуляции: 5МЕ гонадотропина сыворотки жеребых кобыл (PG600) и 5МЕ хорионического гонадотропина (5МЕ) (Плигина К.Л. и др., 2013). Этопозид (ЭТ) или физраствор (ФР) однократно внутрибрюшинно (ИР) одновременно с гонадотропином; ВР-С2 однократно внутривенно (РО) за 1ч до ЭТ. Эвтаназия через 17 часов после ЭТ. Извлекали яйцеводы и готовили препараты ооцитов.

Таблица 6 – Схема исследований антигенотоксической активности ВР-С2 в клетках семенников самцов мышей BALB/С при совместном введении с диоксидином

Группа	Вещество	Доза (мг/кг)	Путь введения	Кол-во животных
Контроль (Отриц.)	ФР	300	IP	5
Контроль (Полож.)	ДН	300	IP	5
ВРС2 <sub>(60)</sub> +ДН <sub>(300)</sub>	ВР-С2	60	PO	5
	ДН	300	IP	
ВРС2 <sub>(80)</sub> +ДН <sub>(300)</sub>	ВР-С2	80	PO	5
	ДН	300	IP	
ВРС2 <sub>(120)</sub> +ДН <sub>(300)</sub>	ВР-С2	120	PO	5
	ДН	300	IP	

Примечание – Диоксидин (ДН) или физраствор (ФР) однократно внутрибрюшинно (IP); ВР-С2 однократно внутривентрикулярно (PO) за 1ч до ДН. Эвтаназия через 1,5 часа после ДН. Готовили препараты клеток семенников и печени. Щелочной вариант метода ДНК комет.

Таблица 7 – Схема исследований антигенотоксической активности ВР-С2 в клетках семенников самцов мышей BALB/С при совместном введении с этопозидом

Группа	Вещество	Доза (мг/кг)	Путь введения	Кол-во животных
Контроль (Отриц.)	ФР	20	IP	5
Контроль (Полож.)	ЭТ	20	IP	5
ВРС2 <sub>(60)</sub> +ЭТ <sub>(20)</sub>	ВР-С2	60	PO	5
	ЭТ	20	IP	
ВРС2 <sub>(80)</sub> +ЭТ <sub>(20)</sub>	ВР-С2	80	PO	5
	ЭТ	20	IP	
ВРС2 <sub>(120)</sub> +ЭТ <sub>(20)</sub>	ВР-С2	120	PO	5
	ЭТ	20	IP	

Примечание – Этопозид (ЭТ) или физраствор (ФР) однократно внутрибрюшинно (IP); ВР-С2 однократно внутривентрикулярно (PO) за 1ч до ЭТ. Эвтаназия через 1,5 часа после ЭТ. Готовили препараты клеток семенников и печени. Щелочной вариант метода ДНК комет.

*Исследование активности ВР-С2 в модели трансгенерационного канцерогенеза in vivo*

*Общая схема исследования на поколениях F<sub>0</sub> и F<sub>1</sub>*

Исследование проводили в два этапа: (1) облучение мышей-самцов поколения F<sub>0</sub> с получением от них потомства (F<sub>1</sub>); (2) индукция опухолей лёгкого у поколения F<sub>1</sub> (Рисунок 2).

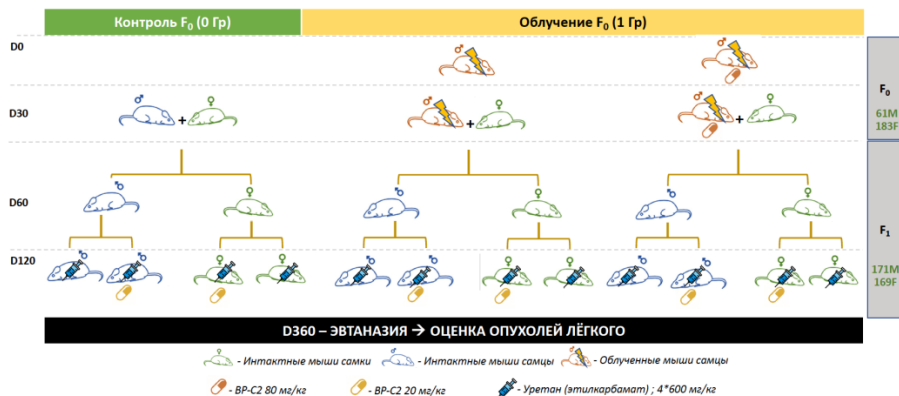


Рисунок 2 – Схема исследований активности VP-C2 в модели трансгенерационного канцерогенеза *in vivo*

#### Схема исследования на поколении $F_0$

До проведения первого этапа исследования определяли максимальную дозу облучения, при которой на приемлемом уровне сохраняется фертильность мышей самцов (241 самцов и 471 самок мышей BALB/C). Затем (этап 1) 61 самец поколения  $F_0$ , выживший после облучения в дозе 1Гр был использован для спаривания с интактными самками (1+3), и получено жизнеспособное потомство  $F_1$  (171 самец и 169 самок).

#### Схема исследования на поколении $F_1$

По достижению трёхмесячного возраста всем мышам  $F_1$  начинали введение канцерогена (этап 2; уретан внутривентриально, 600 мг/кг еженедельно в течение 4 недель). Половина животных  $F_1$  одновременно с первой инъекцией уретана начинала получать полифенольную композицию VP-C2 (20 мг/кг с питьевой водой ежедневно), вторая половина получала чистую питьевую воду (Таблица 8).

Продолжительность эксперимента составила 30 недель с момента первого введения канцерогена. Все животные были подвергнуты патоморфологическому исследованию. Легкие с опухолями, печень, почки, селезёнку и сердце фиксировали в формалине, определяли под лупой число и размеры опухолевых узлов в лёгких, после чего готовили гистологические препараты всех органов.

Таблица 8 – Схема опыта на поколении F<sub>1</sub> в исследовании транскгенерационного канцерогенеза у мышей линии BALB/C

Воздействия на F <sub>0</sub>	Воздействия на F <sub>1</sub>	Группа	Животных в группе F <sub>1</sub>	
			Самки	Самцы
0 Гр	вода	F <sub>0</sub> (ИК)/F <sub>1</sub> (Вода)	23	22
0 Гр	BP-C2	F <sub>0</sub> (ИК)/F <sub>1</sub> (BPC2)	23	21
1Гр	вода	F <sub>0</sub> (Обл)/F <sub>1</sub> (Вода)	33	30
1Гр	BP-C2	F <sub>0</sub> (Обл)/F <sub>1</sub> (BPC2)	32	31
1Гр + BP-C2	вода	F <sub>0</sub> (Обл+BPC2)/F <sub>1</sub> (Вода)	30	31
1Гр + BP-C2	BP-C2	F <sub>0</sub> (Обл+BPC2)/F <sub>1</sub> (BPC2)	30	34

### Статистическая обработка данных

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 8 и Microsoft Office Excel. Все расчётные данные по группам выражали в виде M (среднее)±m (стандартная ошибка среднего), если не указано иное.

Для оценки количественных показателей данные по выборкам проверялись на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения для сравнения нескольких групп использовали дисперсионный анализ ANOVA с апостериорными тестами Тьюки, Даннета или тестом наименьшей значимой разницы Фишера. Для ненормально распределённых данных использовали непараметрический критерий Краскела-Уоллиса с апостериорным критерием Манна-Уитни. Для оценки частотных показателей использовали точный критерий. Выживаемость оценивали по методу Каплана-Майера (критерий Манта-Кокса).

Статистически значимыми считали различия между группами при значении  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### Исследование безопасности (генотоксической активности) и антигенотоксической активности композиции BP-C2 в клетках тканей крыс *in vivo*

Введение метилметансульфоната (ММС, 40 мг/кг) крысам вызывало повышение уровня содержания ДНК в хвосте кометы (%ДНК) в 2-6 раз во всех изученных тканях во все сроки опыта (Таблица 9).

BP-C2 при однократном пероральном введении в дозах 20, 200 или 2000 мг/кг не оказывал генотоксического действия, так как не вызывал

повреждений ДНК в клетках печени, красного костного мозга и лейкоцитах экспериментальных животных.

На модели индуцированных ММС повреждений ДНК у крыс ВР-С2 в дозах 100 и 200 мг/кг при совместном применении с генотоксикантом оказывала антигенотоксическое действие, наиболее выраженное в отношении клеток печени. Так, при введении ВР-С2 за 1 час до ММС (40 мг/кг) степень повреждения ДНК (антигенотоксический эффект, %АГЭ) в печени по сравнению с группой, получавшей только ММС, для сроков 1, 6 и 18 часов, соответственно, снижалась на: 27,3% и 48,8% (через 6 и 18 часов) для дозы ВР-С2 20 мг/кг; на 31,0%, 63,9% и 67,4% для дозы ВР-С2 100 мг/кг; на 44,4%, 67,5% и 71,2% для дозы ВР-С2 200 мг/кг. В лейкоцитах крови %ДНК в хвосте кометы при использовании ВР-С2 в дозе 20 мг/кг снижался на 21,5% (только через 18 часов опыта), доза 100 мг/кг показала максимальную эффективность (47,7% через 1 час, 71,9% через 6 часов и 70,3% через 18 часов) и доза 200 мг/кг – от 43,2% в начале до 40,1% в конце опыта. Защитный эффект ВР-С2 в клетках красного костного мозга был дозозависимый, развивался через 6-18 часов после введения ММС и составил 24,2%-33,5%, 41,0%-56,0% и 36,6%-67,1% для низкой, средней и высокой дозы композиции, соответственно (Таблица 9).

Полные результаты исследования были опубликованы ранее (Pigarev S.E. et al., 2021).

#### **Исследование антигенотоксической активности композиции ВР-С2 в клетках тканей мышей *in vivo***

Во всём диапазоне исследованных доз ВР-С2 снижала вызываемые диоксидином (ДН) повреждения ДНК. В отношении клеток печени наибольшую эффективность ВР-С2 (%АГЭ) продемонстрировал в дозах 60 и 80 мг/кг, снижая степень повреждения ДНК на 36,2% и 41,1% соответственно. В клетках крови наиболее выраженный эффект наблюдали при дозах 80 и 120 мг/кг, для которых значения %АГЭ составили 44,4% и 52,4% соответственно. В костном мозге значения %АГЭ достигали 44,5% и 35,1% при дозах 60 и 120 мг/кг соответственно (Таблица 10). Данные, полученные в нейтральной версии ДНК комет, повторяют результаты для щелочной версии (данные не приводятся).

Таблица 9 – Показатели повреждений ДНК в клетках соматических тканей крыс при использовании метилметансульфоната без и совместно с ВР-С2, %ДНК (%АГЭ)

Ткань/ Группа	Контроль	ММС (мг/кг)	ВР-С2 (мг/кг)				ММС + ВР-С2 (мг/кг)		
		40	20	200	2000	20	100	200	
<b>1 час</b>									
Печень	5,5±0,3	14,2± 1,4 *	8,5±0,5 #	5,4±0,4 #	6,6±0,5 #	11,1±0,6 * (21,8)	9,8±0,4 (31,0)	7,9±0,5 # (44,4)	
Кровь	3,8±0,3	8,8±0,4 *	4,4±0,3 #	4,4±0,3 #	4±0,4 #	8,0±0,4 * (9,1)	4,6±0,5 # (47,7)	5,0±0,3 # (43,2)	
КМ	11,9±0,9	23,3±1,3 *	10,2± 0,8 #	11,8±0,8 #	12± 0,3 #	19,1±1,3 * (18,0)	18,8±2,5 * (19,3)	19,3±0,4 * (17,2)	
<b>6 часов</b>									
Печень	5,4±0,4	32,3±0,6 *	6,0±0,5 #	6,5±0,2 #	7,4±0,8 #	18,1±1,2 *,# (27,3)	9,0±0,0 # (63,9)	8,1±0,6 # (67,5)	
Кровь	3,3±0,1	9,0±0,5 *	4,0±0,2 #	3,8±0,2 #	3,8±0,3 #	15,5±0,8 * (-14,8)	3,8±0,2 # (71,9)	9,7±0,8 *,# (28,1)	
КМ	13±0,8	39,8±1,9 *	9,9±0,6 #	10,8±0,6 #	10,2± 0,6 #	25,1±1,2 *,# (24,2)	19,5±1,2 *,# (41,0)	21,0±1,1 *,# (36,6)	
<b>18 часов</b>									
Печень	6,0±0,3	30,1±1,8 *	6,3±0,4 #	5,9±0,3 #	6,0±0,1 #	17,9±1,5 *,# (42,8)	10,2± 0,5 # (67,4)	9,0±1,1 # (71,2)	
Кровь	3,9±0,2	9,3±0,6 *	3,9±0,3 #	4,4±0,4 #	3,5±0,3 #	13,5±0,8 *,# (21,5)	5,1±0,8 # (70,3)	10,3±0,4 *,# (40,1)	
КМ	10,6±0,8	37,0±0,5 *	10,5±0,8 #	10±1,1 #	9,9±0,7 #	20,4±0,9 *,# (33,5)	13,5±0,5 # (56,0)	10,1±0,4 # (67,1)	

Примечание – Метилметансульфонат (ММС) во всех группах в дозе 40 мг/кг. Использован метод ДНК-комет в щелочной версии. Данные представлены в виде: %ДНК – процент ДНК в хвосте кометы, %, М±SEM и (%АГЭ – процент антигенотоксического эффекта); КМ – костный мозг.  
\* - p<0,05 по сравнению с группой Контроль (отрицательный); # - p<0,05 по сравнению с группой ММС (ANOVA, апостериорный тест Тьюки).

Таблица 10 – Показатели повреждений ДНК в клетках соматических тканей мышей BALB/C при введении диоксида, циклофосамида самостоятельно и совместно с ВР-С2, %ДНК (%АГЭ или %ОСМ)

Ткань	Контроль	ДН 300 мг/кг	ДН 300 мг/кг + ВР-С2		
			60 мг/кг	80 мг/кг	120 мг/кг
Печень	1,6±0,3	14,1±0,7 ***	9,0±1,5 ***,### (36,2)	8,3±1,1 ***,### (41,1)	12,1±0,7 *** (14,2)
Кровь	0,9±0,3	6,3±0,2 ***	4,5±0,3 *** (28,6)	3,5±0,2 # (44,4)	3,0±0,3 ## (52,4)
КМ	2,3±0,2	7,7±0,6 ***	4,3±0,4 ## (44,2)	6,2 ±0,9 ** (19,5)	5,0±0,6 # (35,1)
Ткань	Контроль	ЦФ 40 мг/кг	ЦФ 40 мг/кг + ВР-С2		
			60 мг/кг	80 мг/кг	120 мг/кг
Печень	38,8±1,6	25,9±1,7 * (33,2)	33,9±1,4 ## (12,6%#)	22,5±1,3 *** (42,0)	17,1±0,8 ***,### (55,9%#)
Кровь	37,2±1,6	20,0±1,3 *** (46,1)	30,9±1,0 *,### (16,9%#)	20,9±1,4 *** (46,1)	14,7±1,0 *** (60,4)
КМ	34,7±0,7	18,0±0,6 *** (48,1)	29,4±1,3 ### (15,3%#)	19,8±1,1 *** (42,9)	14,9±1,0 *** (57,1)

Примечание – Использован метод ДНК-комет в щелочной версии. ДН – диоксидин; ЦФ – циклофосамид; КМ – костный мозг. Данные представлены в виде: %ДНК – процент ДНК в хвосте кометы, %, М±SEM; (%АГЭ – процент антигенотоксического эффекта при сравнении с диоксидином или % ОСМ – процент относительного снижения миграции ДНК при сравнении с группой Контроль), \*, \*\*, \*\*\* - p<0,05, p<0,01, p<0,001 по сравнению с группой К<sub>отр</sub>, #, ##, ### - p<0,05, p<0,01, p<0,001 по сравнению с группами, получавшими генотоксикант (апостериорный тест Тьюки для показателя %ДНК; φ-критерий Фишера для показателя %ОСМ).

Циклофосамид вызывал формирование шивок в ДНК, увеличивая относительный процент снижения миграции ДНК в геле (%ОСМ). ВР-С2 в дозе 60 мг/кг проявляла антигенотоксическое действие, снижая %ОСМ до 12,6%, 16,9% и 15,3%, в клетках печени, крови и костного мозга, соответственно. В дозе 80 мг/кг ВР-С2 не влияла на значения данного показателя, а в дозе 120 мг/кг увеличивала повреждающий эффект ЦФ в печени (%ОСМ составил 55,9% в сравнении с 33,2% у ЦФ) (Таблица 10).

Таким образом, в данном исследовании композиция ВР-С2 также продемонстрировала антигенотоксический эффект у мышей, наиболее выраженный при её использовании в дозе 60 мг/кг однократно перорально. Результаты исследования опубликованы (Zhanataev A.K. et al., 2022).

### Исследования антимуtagenной активности ВР-С2 у мышей

Цитогенетический анализ препаратов костного мозга мышей, которым ВР-С2 вводили однократно за 1 ч до введения диоксида, показал,

что при применении исследуемой композиции в дозах 80 и 120 мг/кг количество хромосомных aberrаций снижалось на 49,1% (Таблица 11).

Таблица 11 – Показатели структурных нарушений хромосом в клетках костного мозга мышей BALB/C при введении диоксида самостоятельно и в сочетании с композицией ВР-С2

Показатель/ Группа	На 100 клеток					Повреждённых метафаз (%)	%АМЭ	
	Генов	Хроматидных фрагментов	Хромосомных фрагментов	Обменов	Клеток с МП			
Контроль	0,6	1,4	0,0	0,0	0,0	2,0±1,3	-	
<b>Однократное введение ВР-С2</b>								
ДН 200 мг/кг	0,8	3,6	0,4	1,6	6,2	11,0±1,6 **		
ДН 200 мг/кг + ВР-С2 (мг/кг)	60	0,2	4,6	0,0	1,2	3,6	8,2±2,7 **	25,0
	80	0,0	1,0	0,0	1,2	3,4	5,6±2,2 **,#	49,1
	120	0,0	2,4	0,0	1,0	3,4	5,6±2,2 **,#	49,1
<b>Множественное введение ВР-С2 (4 раза)</b>								
ДН 200 мг/кг	0,2	9,6	0,0	0,4	4,2	10,4±2,8 **		
ДН 200 мг/кг + ВР-С2 (мг/кг)	60	0,0	4,8	0,0	0,6	2,4	6,4±1,4 **,#	38,4
	80	0,2	5,0	0,0	0,6	6,6	11,4±2,8 **,#	-10,1
	120	0,6	3,4	0,0	0,8	14,4	18,4±3,2 **,#	-43,5
Примечание – ДН – диоксидин; МП – множественные (≥5 на метафазу) повреждения хромосом. Количество повреждённых метафаз (%) представлено в виде среднegrupповых значений (M±SD); %АМЭ – антимутагенный эффект (%) по сравнению с группой ДН. ** - p<0,01 по сравнению с группой Контроль; # - p<0,01 по сравнению с группой Диоксидин 200 мг/кг (φ-критерий Фишера).								

Множественный (4 раза ежедневно) режим введения ВР-С2 проявил антимутагенную активность (%АМЭ = 38,4%) только в дозе 60 мг/кг, тогда как дозы 80 мг/кг и 120 мг/кг увеличивали эффекты генотоксиканта на 10,1% и 43,5%, соответственно.

При однократном введении во всём диапазоне исследованных доз ВР-С2 значимо (на 32,6%, 25,2% и 23,7% для доз 60, 80 и 120 мг/кг, соответственно) снижала уровень хромосомных aberrаций, индуцированных введением циклофосфамида в клетках костного мозга мышей (Таблица 12). Аналогично эффектам, наблюдавшимся при совместном введении с диоксидином, при множественном введении ВР-С2 совместно с циклофосфамидом наблюдалось увеличение уровня хромосомных aberrаций в клетках костного мозга мышей.

Таблица 12 – Показатели структурных нарушений хромосом в клетках костного мозга мышей BALB/C при введении циклофосамида самостоятельно и в сочетании с композицией ВР-С2

Показатель/ Группа	На 100 клеток					Повреждённых метафаз (%)	%АМЭ	
	Гетов	Хроматидных фрагментов	Хромосомных фрагментов	Обменов	Клеток с МП			
Контроль	0,6	1,4	0,0	0,0	0,0	2,0±1,3	-	
<b>Однократное введение ВР-С2</b>								
ЦФ 20 мг/кг	0,8	13,8	0,0	2,7	15,2	27,0±4,5 ***		
ЦФ 20 мг/кг + ВР-С2 (мг/кг)	60	1,0	17,2	0,6	2,0	4,2	18,2±3,8 **	32,6
	80	1,2	16,2	0,2	2,0	6,4	20,2±4,0 ***.##	25,2
	120	0,6	15,8	0,0	1,8	6,2	20,6±4,0 ***.##	23,7
<b>Многократное введение ВР-С2 (4 раза)</b>								
ЦФ 20 мг/кг	1,2	14,8	0,6	2,8	6,4	20,0±3,6 ***		
ЦФ 20 мг/кг + ВР-С2 (мг/кг)	60	0,4	19,8	0,0	2,4	9,0	26,0±4,0 ***	-30
	80	1,2	22,0	0,4	2,2	9,6	27,6±4,0 ***.#	-38
	120	0,8	20,6	0,4	2,0	8,6	25,0±3,8 ***	-25
Примечание – ЦФ – циклофосамид; МП – множественные ( $\geq 5$ на метафазу) повреждения хромосом. Количество повреждённых метафаз (%) представлено в виде среднegrупповых значений (M±SD); %АМЭ – антимутагенный эффект (%) по сравнению с группой ЦФ. *, *** - $p < 0,05$ , $p < 0,001$ по сравнению с группой Котр; #, ## - $p < 0,05$ , $p < 0,01$ по сравнению с группой ЦФ 20 мг/кг ( $\phi$ -критерий Фишера).								

Таким образом, исследования антимутагенной активности показали способность ВР-С2, при однократном введении в дозах 60 - 120 мг/кг, снижать количество хромосомных aberrаций, вызываемых диоксидином или циклофосамидом. При этом многократное введение ВР-С2 не снижало или увеличивало мутагенное действие индукторов, что, возможно, связано со смещением антиоксидантного-прооксидантного баланса воздействия композиции, как это описывается для других природных полифенолов (Eghbaliferiz S., Iranshahi M., 2016).

### Исследования антимутагенной и антигенотоксической активности ВР-С2 в половых клетках при введении мышам

#### *Оценка антимутагенной активности ВР-С2 в ооцитах*

Антимутагенную активность ВР-С2 в ооцитах мышей оценивали на модели повреждения этопозидом (20 мг/кг). Этопозид вызвал средний уровень хромосомных aberrаций (в 17,8±2,0% ооцитов), влияние ВР-С2 на изменение данного показателя не установлено (данные не приводятся).

Введение мутагена вызывало выход ооцитов с анеуплоидным набором хромосом и с преждевременным расхождением сестринских хроматид (ПРСХ). ВР-С2 при использовании однократно в дозах 60, 80 и 120 мг/кг снижал выход анеуплоидных ооцитов (%АМЭ) на 45,5%, 56,8% и 60,2%, соответственно (Таблица 13).

Таблица 13 – Показатели количественных нарушений хромосом в ооцитах мышей BALB/С при введении этопозида самостоятельно и в сочетании с композицией ВР-С2

Группы Показатель	Контроль (K <sub>опр</sub> )	Этопозид + ВР-С2				
		20 мг/кг	60 мг/кг	80 мг/кг	120 мг/кг	
Всего метафаз	200	354	105	105	114	
Метафаз МI (%)	0,5	0,0	0,0	0,0	0	
Метафаз МII с ПРСХ (%)	0,0	5,1 ***	1,0 ***#	2,9 ***	5,3 ***	
Полиплоидных метафаз МII (%)	0,0	0,8	1,0	1,0	0,9	
Метафаз МII с числом хромосом (%)	n<20	0	7,1	3,8	3,8	2,6
	n=20	100	90,4	94,2	95,2	95,6
	n>20	0,0	1,7	1,0	0,0	0,9
Всего анеуплоидных метафаз (%)	0,0	8,8 ***	4,8***	3,8 ***.#	3,5 ***.#	
%АМЭ	-	-	45,5	56,8	60,2	

Примечание - Во всех группах Этопозид однократно в дозе 20 мг/кг. МI – метафаза первого деления мейоза; МII – метафаза второго деления мейоза; ПРСХ – преждевременное расхождение сестринских хроматид; %АМЭ – антимутагенный эффект (%). \*\*\* - p<0,001 по сравнению с группой K<sub>опр</sub>; # - p<0,05 по сравнению с группой Этопозид (φ-критерий Фишера).

Таким образом, в ооцитах мышей *in vivo* ВР-С2 дозозависимо снижал анеугенную активность ингибитора топоизомеразы II этопозид и не оказывал влияния на его кластогенную активность.

### Оценка антигенотоксической активности ВР-С2 в клетках семенников

ВР-С2 во всех использованных дозах проявил антигенотоксическую активность, уменьшив на треть количество повреждений ДНК, вызываемых диоксицином в семенниках (Таблица 14).

При совместном введении с этопозидом композиция ВР-С2 проявляла цитопротекторную активность, на 30 – 40% снижая уровень индуцируемых этопозидом атипичных ДНК-комет в клетках семенников мышей (Таблица 14).

Таблица 14 – Показатели повреждений ДНК в клетках тканей семенников мышей BALB/C при введении диоксидина или этопозида самостоятельно и в сочетании с ВР-С2

Контроль (K <sub>отр</sub> )	ДН 300 мг/кг	ДН + ВР-С2		
		60 мг/кг	80 мг/кг	120 мг/кг
1,0±0,2	4,7±0,1 **	3,1±0,2 <sup>##</sup> (34,0)	3,3±0,3 <sup>#</sup> (29,8)	3,3±0,4 <sup>##</sup> (29,8)
Контроль (K <sub>отр</sub> )	ЭТ 20 мг/кг	ЭТ + ВР-С2		
		60 мг/кг	80 мг/кг	120 мг/кг
1,2±0,1 (0,2)	11,7±0,9 * (12,2 **)	13,6±1,2 ** (8,5 **,**#)	14,5±1,8 ** (7,6 **,**#)	12,2±0,8 ** (7,3 **,**#)

Примечание - ДН – диоксидин (300 мг/кг); ЭТ – этопозид (20 мг/кг). Использован метод ДНК-комет в щелочной версии. Данные представлены в виде: %ДНК – процент ДНК в хвосте кометы, %, M±SD; (%АГЭ – процент антигенотоксического эффекта при сравнении с диоксидином или %АТК – процент атипичных ДНК-комет при сравнении с K<sub>отр</sub>, в эксперименте с ЭТ). \*, \*\* - p<0,05, p<0,01 по сравнению с группой K<sub>отр</sub>; #, ## - p<0,05, p<0,01 по сравнению с группами, получавших генотоксикант (ANOVA, апостериорный тест Даннета).

Таким образом, антигенотоксическая активность композиции ВР-С2, выявленная в соматических клетках, была подтверждена *in vivo* и в половых клетках млекопитающих. Результаты исследования опубликованы (Жанатаев А.К. и др., 2024 г.).

### Исследование эффектов ВР-С2 в модели трансгенерационного канцерогенеза *in vivo*

#### Исследования поколения F<sub>0</sub>

Для получения потомства (F<sub>1</sub>) проводили подбор нестерилизующей дозы облучения самцов F<sub>0</sub> в диапазоне 6-1 Гр (всего включено 241 самец и 471 самка мышей линии BALB/C). Половина самцов в каждой экспериментальной группе получала ВР-С2 в дозе 80 мг/кг с питьевой водой ежедневно начиная с 24 часов после облучения. Контрольную группу (ложное облучение) составили 20 мышей. Сателлитные группы по 4-5 животных в каждой группе были выведены из опыта на 8 день для оценки тяжести радиационных поражений. Гематологический анализ периферической крови показал развитие лейкопении у животных, получивших дозы 6, 4 или 2 Гр, анемии у всех животных, кроме получивших дозу 1 Гр и ВР-С2, и тромбоцитопении у всех животных. Также у всех животных было зафиксировано снижение массы селезёнки на 8 сутки после облучения (данные не приводятся).

В течение «острого» постлучевого периода (30 дней) погибло 24/25 самцов, облучённых в дозе 6 Гр (СПЖ 10,1±5,1 сут.), и 13/25 самцов той же

группы, получавших ВР-С2 (СПЖ  $22,4 \pm 8,1$  сут.,  $p < 0,05$ ). В других экспериментальных группах гибели не наблюдалось.

Для оценки фертильности самцов  $F_0$  и формирования групп потомков  $F_1$  на 30-е сутки выживших после облучения самцов  $F_0$  скрещивали с интактными самками ВАРВ/С (х3). В течение 60 дней последующего наблюдения было зарегистрировано 6 потомков от 22 самцов  $F_0$ , облучённых в дозе 2Гр, и такое же количество потомков от 21 самца  $F_0$ , получивших 2Гр и ВР-С2. За выбранный период, от каждого самца контрольной группы было получено 5,9 мышат. При этом от 24 самцов, облучённых в дозе 1Гр, было получено 126 мышат (по 5,3 на родительскую особь), и от 22 самцов, облучённых в дозе 1Гр и получавших ВР-С2 – 125 мышей  $F_1$  (5,7 на родительскую особь). Когорты поколения  $F_1$  были сформированы из потомства ложнооблучённых самцов (интактный контроль,  $F_0$ (ИК)), самцов, облучённых в дозе 1Гр ( $F_0$ (Обл)) и самцов, облучённых в дозе 1 Гр и получивших ВР-С2 ( $F_0$ (Обл+ВРС2)).

### Исследования поколения $F_1$

#### *Результаты прижизненных наблюдений за животными $F_1$*

В исследования отбирались животные поколения  $F_1$  по мере достижения ими возраста 3 месяцев; внутри групп потомков самцов из каждой из трех групп  $F_0$  проводилась рандомизация в две подгруппы (Таблица 15). Уретан (этилкарбамат) в дозе 600 мг/кг еженедельно в течение 4 недель получали все животные  $F_1$ . Половина животных  $F_1$  одновременно с первой инъекцией уретана начинала получать полифенольную композицию ВР-С2 в дозе 20 мг/кг с питьевой водой ежедневно, вторая половина получала чистую питьевую воду до конца опыта.

Таблица 15 – Количество животных в подгруппах поколения  $F_1$  и воздействия на них

Воздействия на $F_0$	Воздействия на $F_1$	Обозначение подгруппы $F_1$	Количество животных в подгруппе $F_1$	
			Самки	Самцы
ИК	Уретан, вода	$F_0$ (ИК)/ $F_1$ (Вода)	23	22
	Уретан, ВР-С2	$F_0$ (ИК)/ $F_1$ (ВРС2)	23	21
1 Гр	Уретан, вода	$F_0$ (Обл)/ $F_1$ (Вода)	33	30
	Уретан, ВР-С2	$F_0$ (Обл)/ $F_1$ (ВРС2)	32	31
1 Гр+ВР-С2	Уретан, вода	$F_0$ (Обл+ВРС2)/ $F_1$ (Вода)	30	31
	Уретан, ВР-С2	$F_0$ (Обл+ВРС2)/ $F_1$ (ВРС2)	30	34

У всех самок и самцов мышей  $F_1$  при введении канцерогена наблюдалось снижение массы тела на 10-12%, которое нивелировалось по мере роста животных к 6 неделе опыта (Рисунок 3 А, Б). Длительная задержка набора массы тела наблюдалась у животных  $F_1$ , не получавших ВР-С2. Нормализующее влияние ВР-С2 на массу тела наблюдалось у самок группы  $F_0(\text{Обл}+\text{ВРС2})/F_1(\text{Вода})$ , и у самцов в варианте опыта, когда полифенольную композицию получали и облучённые родители и их потомки (группа  $F_0(\text{Обл}+\text{ВРС2})/F_1(\text{ВРС2})$ ) (Рисунок 3 В, Г).

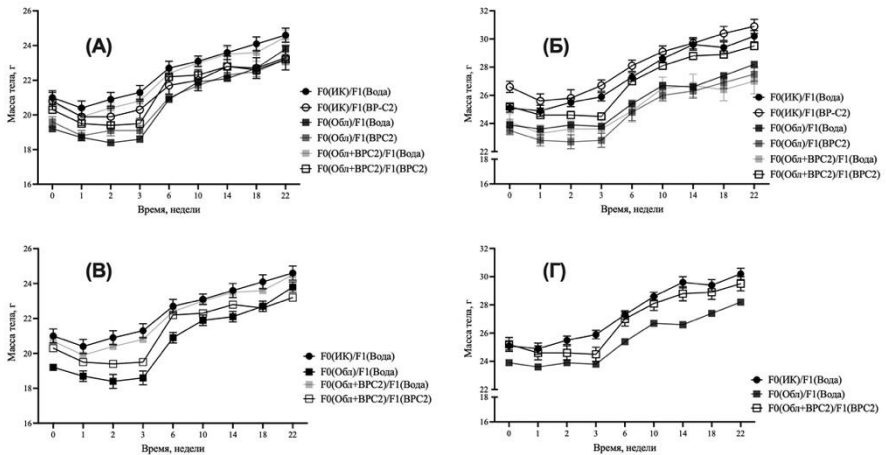


Рисунок 3 - Показатели массы тела самок (А) и самцов (Б) мышей BALB/С поколения  $F_1$  всех экспериментальных групп; самок (В) и самцов (Г) групп Контроль ( $F_0(\text{ИК})/F_1(\text{Вода})$ ), Облучение ( $F_0(\text{Обл})/F_1(\text{Вода})$ ),  $F_0(\text{Обл}+\text{ВРС2})/F_1(\text{Вода})$  и  $F_0(\text{Обл}+\text{ВРС2})/F_1(\text{ВРС2})$  в исследовании на модели трансгенерационного канцерогенеза, г ( $M \pm \text{SEM}$ )

Динамика потребления корма и воды у самок и самцов поколения  $F_1$  соответствовала динамике их массы тела и значимо не различалась между опытными и контрольной группами (данные не приводятся).

### Результаты гематологических исследований и определения органо-весовых коэффициентов у животных $F_1$

#### *Параметры гематологического анализа крови*

После эвтаназии на 26 неделе эксперимента проводили гематологический анализ крови экспериментальных животных. Клинически

значимых изменений в крови животных опытных групп по сравнению с контрольной не выявлено (данные не приводятся).

*Органо-весовые коэффициенты экспериментальных животных*

Во всех группах самок поколения  $F_1$  обнаружено снижение относительной массы печени и почек (максимально на 9%,  $p < 0,05$  с контрольной группой); у самцов  $F_1$  данное явление не наблюдалось (данные не приводятся).

**Результаты исследования трансгенерационного канцерогенеза лёгкого у животных  $F_1$**

Частота опухолей после введения уретана составила 100% во всех подгруппах животных  $F_1$ . В целом, множественность опухолей у самцов была выше, чем у самок. Наибольшая множественность опухолей: на 50% выше, чем в контроле у самок ( $p = 0,009$ ) и на 43% выше, чем в контроле у самцов ( $p = 0,015$ ) наблюдалась в подгруппах  $F_0(\text{Обл})/F_1(\text{Вода})$  (Таблицы 16-17, Рисунки 4-5).

Таблица 16 – Параметры канцерогенеза, индуцированного уретаном у самок мышей BALB/C поколения  $F_1$  в исследовании на модели трансгенерационного канцерогенеза

Воздействие на $F_0$	ИК		Обл		Обл+BP-C2	
	Вода	BP-C2	Вода	BP-C2	Вода	BP-C2
<b>Количество опухолей на мышь</b>						
Менее 1 мм	1,86±0,34	2,68±0,5	3,45±0,46	3,90±0,46 *	3,17±0,32 *	3,41±0,37 *
1-2 мм	2,91±0,44	2,36±0,4	4,03±0,52	3,32±0,46	3,45±0,45	3,34±0,34
более 2 мм	0,32±0,19	0,09±0,06	0,16±0,07	0,32±0,20	0,24±0,09	0,17±0,07
всего	5,09±0,73	5,14±0,56	7,65±0,7 *	7,55±0,75 *	6,86±0,60	6,93±0,56
<b>Соотношение доброкачественных и злокачественных новообразований</b>						
Аденома	2%	2%	2%	0%	1%	0%
Аденокарцинома	98%	98%	98%	100%	99%	100%
Примечания – Различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ): * - по сравнению с контролем $F_1$ в группе $F_0(\text{ИК})/F_1(\text{Вода})$ . Использован однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с тестом наименьшей значимой разницы Фишера.						

В результате проведённого эксперимента показано, что облучение животных повышает чувствительность их потомства к химическим канцерогенным факторам (уретану), а применение полифенольной композиции BP-C2 тормозит канцерогенез только когда её получают непосредственно облучённые животные ( $F_0$ ) или и облучённые животные, и

их потомки ( $F_0$  и  $F_1$ ). Таким образом, ВР-С2 потенциально может найти применение как средство профилактики повышенной чувствительности к ДНК-повреждающим факторам потомков людей, подвергающихся таким воздействиям. Результаты исследования опубликованы (Панченко А.В. и др., 2023 г., Пигарев С.Е. и др., 2023 г.).

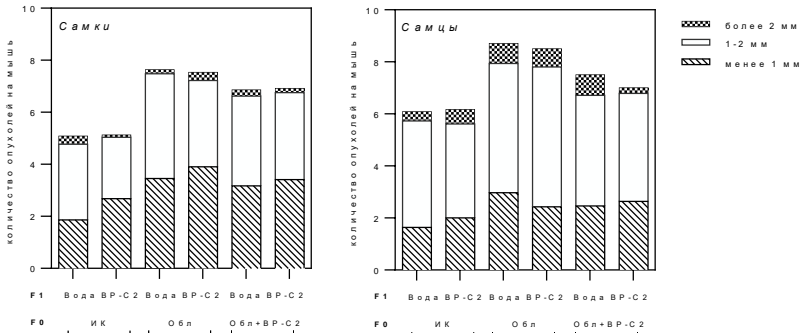


Рисунок 4. Показатели канцерогенеза, индуцированного уретаном, у мышей BALB/C поколения  $F_1$  в конце исследования на модели трансгенерационного канцерогенеза (по данным макроскопического исследования)

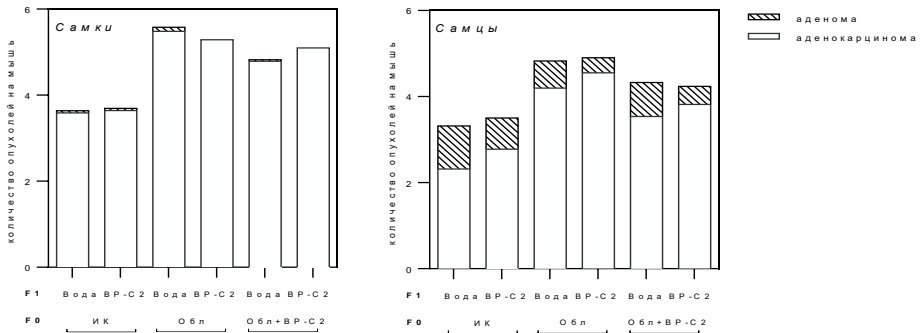


Рисунок 5. Показатели канцерогенеза, индуцированного уретаном, у мышей BALB/C поколения  $F_1$  в конце исследования на модели трансгенерационного канцерогенеза (по данным гистологического исследования)

Таблица 17 - Параметры канцерогенеза, индуцированного уретаном у самцов мышей BALB/С поколения F<sub>1</sub> в исследовании на модели трансгенерационного канцерогенеза

Воздействие на F <sub>0</sub>	Ик		Обл		Обл+BP-C2	
Воздействие на F <sub>1</sub>	Вода	BP-C2	Вода	BP-C2	Вода	BP-C2
<b>Количество опухолей на мышь (штук), M±SEM</b>						
Менее 1 мм	1,64±0,28	2,00±0,34	2,97±0,29 *	2,43±0,38	2,46±0,38	2,64±0,30 *
1-2 мм	4,09±0,42	3,61±0,59	4,97±0,6	5,37±0,59	4,25±0,50	4,15±0,36
более 2 мм	0,36±0,15	0,56±0,22	0,77±0,22	0,70±0,29	0,79±0,21	0,21±0,08
всего	6,09±0,5	6,17±0,78	8,70±0,71 *	8,5±0,81 *	7,50±0,63	7,00±0,49
<b>Удельный вес доброкачественных и злокачественных новообразований</b>						
Аденома	31%	21%	13%	8%	19%	10%
Аденокарцинома	69%	79%	87%	92%	81%	90%
Примечания – Различия статистически значимы (p<0,05); *- по сравнению с контролем F <sub>1</sub> в группе F <sub>0</sub> (ИК)/F <sub>1</sub> (Вода). Однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с тестом наименьшей значимой разницы Фишера.						

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплекс проведённых исследований полифенольной композиции BP-C2 позволил установить отсутствие у неё собственного генотоксического эффекта, выявил генопротективное действие в отношении прооксидантов и алкилирующих средств при введении BP-C2 в низких дозах (до 80 мг/кг); при этом в высоких дозах (более 80 мг/кг) наблюдалось либо отсутствие защитного действия, либо потенцирование эффектов некоторых повреждающих агентов.

Обнаружено антиканцерогенное действие композиции на модели уретан-индуцированного трансгенерационного канцерогенеза лёгкого у потомства облучённых самцов мышей.

Полученные доклинические данные указывают на перспективность дальнейшей изучения и клинической разработки композиции BP-C2 в качестве средства защиты пациентов и персонала, подвергающихся воздействию химических или физических генотоксичных факторов.

## ВЫВОДЫ

1. Однократное пероральное введение BP-C2 крысам в дозах 20, 200 или 2000 мг/кг не вызывает повреждений ДНК в клетках печени, клетках красного костного мозга и лейкоцитах периферической крови.

2. Антигенотоксическое действие BP-C2 зависит от дозы, режима её введения (однократно или многократно) и генотоксиканта. BP-C2 при

однократном пероральном введении крысам в дозах 20, 100 и 200 мг/кг снижает вызванные метилметансульфонатом повреждения ДНК в клетках печени (в наибольшей степени), периферической крови и костного мозга. При повреждении соматических клеток мышей диоксидином наиболее высокое генопротекторное действие композиции ВР-С2 наблюдается при её однократном пероральном введении в дозе 60 мг/кг (в отношении клеток костного мозга, печени и крови). При этом в дозе 80 мг/кг активность ВР-С2 проявляется в отношении клеток печени и крови, а в дозе 120 мг/кг величина активности наименьшая и проявляется в отношении клеток костного мозга и крови. В случае повреждений ДНК, индуцированных циклофосфамидом, использование ВР-С2 однократно в дозе 60 мг/кг уменьшает уровень повреждений, в дозе 80 мг/кг не оказывает эффекта, а в дозе 120 мг/кг увеличивает повреждающий эффект генотоксиканта в клетках печени.

3. Однократное введение композиции ВР-С2 в дозе 60 мг/кг не оказывает статистически значимого антимуtagenного действия на повреждающие эффекты диоксида в соматических клетках (клетках костного мозга, печени и крови) мышей, тогда как в дозах 80 и 120 мг/кг уменьшает их. При многократном введении ВР-С2 в дозе 60 мг/кг уменьшает цитогенетический эффект диоксида, в дозе 80 мг/кг не оказывает влияния на эффект мутагена, а в дозе 120 мг/кг потенцирует его. ВР-С2 при однократном введении в дозах 60, 80 и 120 мг/кг статистически значимо уменьшает цитогенетические эффекты циклофосфамида, а при многократном введении либо увеличивает уровень индуцируемых циклофосфамидом хромосомных aberrаций, либо не влияет на него.

4. В исследованиях антимуtagenной активности выявлено дозозависимое подавление анеугенного эффекта этопозида в половых клетках (ооцитах) мышей при использовании ВР-С2 в однократных дозах 60, 80 и 120 мг/кг, а также значимое уменьшение этопозид-индуцированного выхода ооцитов с преждевременным расхождением сестринских хроматид при применении ВР-С2 в дозе 60 мг/кг. Выраженного влияния композиции на частоту хромосомных aberrаций в данной модели не выявлено. В исследованиях антигенотоксической активности в отношении половых клеток (семенников) ВР-С2 во всех использованных дозах уменьшает повреждения ДНК, индуцируемые диоксидином, но не этопозидом. В тканях семенников, повреждённых этопозидом, композиция ВР-С2 оказывает

цитопротекторный эффект.

5. В результате проведённого эксперимента установлено, что прекоцептивное (за 30 дней до спаривания) облучение самцов мышей  $F_0$  в дозе 1 Гр приводит к большей чувствительности их потомства к воздействию химического канцерогена уретана, что выражается в статистически значимом увеличении множественности опухолей лёгкого как у самцов, так и у самок поколения  $F_1$ . Множественность опухолей у животных поколения  $F_1$ , при использовании ВР-С2 у облучённых самцов мышей  $F_0$  и у их потомков  $F_1$  (группа  $F_0(\text{Обл}+\text{ВРС2})/F_1(\text{ВРС2})$ ) или только у облучённых самцов мышей  $F_0$  (группа  $F_0(\text{Обл}+\text{ВРС2})/F_1(\text{Вода})$ ), статистически значимо не отличается от таковой у потомства необлучённых животных. Применение ВР-С2 только у потомков (группа  $F_0(\text{Обл})/F_1(\text{ВРС2})$ ) оказывает минимальное влияние на множественность опухолей по сравнению с потомством облучённого контроля (группа  $F_0(\text{Обл})/F_1(\text{Вода})$ ).

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Композиция ВР-С2 может быть рекомендована для дальнейшей клинической разработки в качестве средства профилактики отдалённых генотоксических эффектов у онкологических пациентов, получающих радиолучевое или химиотерапевтическое лечение.

Рекомендуется дополнительно изучить вопросы, связанные с механизмом действия композиции и провести подбор оптимальных доз и режимов введения, что позволит сформировать доклиническое обоснование для заявки на разрешение о проведении клинических испытаний по указанному показанию.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ДАННОЙ ТЕМЫ**

Результаты диссертационного исследования создают предпосылки для дальнейшей разработки препаратов, предназначенных для профилактики возможных нарушений, вызываемых генотоксическим и канцерогенным воздействием радиационных и химических факторов у работников производств повышенной опасности.

Предложенная экспериментальная модель трансгенерационного канцерогенеза может быть использована для оценки перспективных фармакологических средств профилактики отдалённых последствий воздействия химических и физических ДНК-повреждающих агентов.

Представляется перспективной оценка отдалённых последствий воздействия химических и физических ДНК-повреждающих агентов в более длительных экспериментальных моделях, включающих анализ эффектов у животных поколения F2 и последующих поколений.

Использование в экспериментальных доклинических моделях повреждающих агентов с различными механизмами действия представляется перспективным для комплексной оценки фармакологических средств, направленных на профилактику непосредственных и отдалённых последствий противоопухолевой терапии.

### **СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Панченко А.В., Драчев И.С., Супрунова Е.Б., Пигарев С.Е. Трансгенерационные эффекты воздействия ионизирующих излучений у животных разных видов (обзор литературы) // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2025. – Т. 65, № 4-5. – С. 379-405. DOI: 10.7868/S3034590125040023.

2. Панченко А.В., Попович И.Г., Федорос Е.И., Пигарев С.Е. Канцерогенный риск у потомства млекопитающих, перенёсших прекоцептивное облучение. Систематический обзор // Вопросы онкологии. – 2025. – Т. 71, № 2. – С. 256-268. DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2193.

3. Жанатаев А.К., Анисина Е.А., Маликова А.Д., Плигина К.Л., Пигарев С.Е., Федорос Е.И., Дурнев А.Д., Анисимов В.Н. Антигенотоксическая активность композиции ВР-С2 в половых клетках мышей *in vivo* // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2024. – Т. 177, № 3. – С. 310-315. DOI:10.47056/0365-9615-2024-177-3-310-315.

4. Пигарев С.Е., Панченко А.В., Федорос Е.И., Драчёв И.С., Краев С.Ю., Якунчикова Е.А., Юрова М.Н., Семенов А.Л., Майдин М.А., Жанатаев А.К., Дурнев А.Д., Анисимов В.Н. Влияние полифенольной композиции ВР-С2 на индуцированный уретаном канцерогенез лёгкого у потомства облучённых самцов мышей линии BALB/C // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2023. – Т. 176, № 8. – С. 237-241. DOI:10.47056/0365-9615-2023-176-8-237-241.

5. Панченко А.В., Пигарев С.Е., Федорос Е.И., Драчев И.С., Юрова М.Н., Тындык М.Л., Семенов А.Л., Вон Ю.Д., Тумаян И.А.,

Быков В.Н., Анисимов В.Н. Трансгенерационный канцерогенез, индуцированный уретаном, у потомков мышей-самцов BALB/C, подвергнутых общему равномерному гамма-облучению // Вопросы онкологии. – 2023. – Т. 69, № 2. – С. 246-252. DOI:10.37469/0507-3758-2023-69-2-246-252.

6. Zhanataev A.K., Pigarev S.E., Fedoros E.I., Panchenko A.V., Anisina E.A., Chayka Z.V., Durnev A.D., Anisimov V.N. Antigenotoxic and antimutagenic effects of lignin derivative BP-C2 against dioxidine and cyclophosphamide in vivo in murine cells // Toxicology Reports. – 2022. - Vol. 9. – P. 743-749. DOI:10.1016/j.toxrep.2022.03.041.

7. Pigarev S.E., Trashkov A.P., Panchenko A.V., Yurova M.N., Bykov V.N., Fedoros E.I., Anisimov V.N. Evaluation of the genotoxic and antigenotoxic potential of lignin-derivative BP-C2 in the comet assay in vivo // Environmental Research. – 2021. – V. 192. – P. 110321. DOI:10.1016/j.envres.2020.110321.

8. Быков В.Н., Драчёв И.С., Панченко А.В., Федорос Е.И., Пигарев С.Е. Экспериментальная оценка противолучевой эффективности в-эстрадиола, индометопфена и препарата BP-C2 // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2020. – Т. 60, № 4. – С. 404–410. DOI: 10.31857/S0869803120040050.

9. Панченко А.В., Пигарев С.Е., Драчев И.С., Юрова М.Н., Тындык М.Л., Анисимов В.Н. Потомство самцов мышей BALB/C, подвергнутых равномерному гамма облучению, обладает повышенной чувствительностью к канцерогенному действию уретана // Тезисы международной научно-практической конференции «Эксперимент в хирургии и онкологии», Курск, 14-16 сентября 2022. – Курск: КГМУ, 2022. – С.56-59.

10. Pigarev S.E., Trashkov A.P., Anisimov V.N., Fedoros E.I., Panchenko A.V. BP-C2 (complexes of molybdenum with polymer of benzene polycarboxylic acids derived from lignin): Evaluation of antigenotoxic potential in COMET assay//Abstracts Fifth International Conference of CIS IHSS on Humic Innovative Technologies «Humic substances and living systems» (HIT-2019), Moscow, October 19–23 2019. – Moscow: <http://www.humus.ru/hit-2019>. – P. 109. DOI:10.36291/HIT.2019.pigarev.097.

11. Pigarev S., Zhanataev A., Bykov V., Drachev I., Panchenko A., Anisimov V., Anisina E., Chayka Z., Durnev A., Yurova M., Tyndyk M., Fedoros E. //Trans-generational carcinogenesis induced in vivo and its mitigation by lignin-

derived composition with ammonium molybdate (BP-C2)//Abstracts Seventh International Conference of the CIS IHSS on Humic Innovative Technologies «Humic Substances and Technologies for Resilience» (HIT-2022), Moscow, November 18-21, 2022. – Moscow: <http://www.humus.ru/hit-2022>. – P. 79. DOI:10.36291/HIT.2022.068.

### **БЛАГОДАРНОСТИ**

Автор выражает благодарность Анисимову Владимиру Николаевичу за руководство работой, а также научным коллективам лаборатории канцерогенеза и старения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России и лаборатории генетической и репродуктивной токсикологии НИИ фармакологии им. В.В. Закусова ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» за помощь в планировании и проведении исследований.