

«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный директор
ФГБУ «НМИЦ онкологии»
Минздрава России,
доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН


_____ О.И. Кит

«26» _____ мая 2026 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Пигарева Сергея Евгеньевича на тему: «Влияние полифенольной композиции, содержащей молибден (BP-C2), на повреждения ДНК, индуцированные физическими и химическими канцерогенными факторами у лабораторных животных», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Актуальность темы диссертационной работы

Диссертационная работа Пигарева Сергея Евгеньевича посвящена актуальному направлению современной онкологии – поиску соединений, способных нивелировать генотоксические последствия противоопухолевого лечения. Лучевая терапия и многие противоопухолевые препараты, несмотря на высокую клиническую эффективность, сопряжены с риском отдалённых осложнений, включающих нарушение фертильности, развитие терапия-индуцированных опухолей и потенциальные генетические риски для потомства.

Особую значимость эта проблема приобретает для пациентов с благоприятным прогнозом – прежде всего детей и лиц репродуктивного возраста. У них ожидаемая продолжительность жизни после завершения лечения достаточна для реализации отдаленных рисков, что делает профилактику генотоксических повреждений критически важной задачей. В связи с этим актуальной научной и

практической задачей становится поиск средств, способных уменьшать повреждения ДНК в нормальных тканях и минимизировать выраженность отсроченных последствий воздействия генотоксических факторов.

В рамках диссертационного исследования в качестве такого средства изучена композиция ВР-С2, состоящая из полифенольного компонента и соединения молибдена. Выбор объекта исследования обоснован известной биологической активностью родственных полифенольных композиций, а также участием молибдена в функционировании ферментных систем, обеспечивающих метаболический гомеостаз у млекопитающих.

Научная новизна диссертационного исследования

Научная новизна диссертационной работы Пигарева Е.С. не вызывает сомнений и определяется рядом принципиально новых результатов. Впервые получены комплексные данные об антигенотоксическом и антимуtagenном действии ВР-С2 в отношении соматических и половых клеток млекопитающих, подвергнутых воздействию генотоксикантов с различными механизмами повреждающего действия: метилметансульфоната, диоксидина, циклофосфамида и этопозида.

Установлено, что однократное пероральное введение ВР-С2 крысам в диапазоне доз до 2000 мг/кг не вызывает повреждений ДНК в клетках печени, красного костного мозга и периферической крови. Этот результат подтверждает безопасность композиции в исследуемом диапазоне доз и служит основой для дальнейшего изучения её протективных свойств.

Выявлена зависимость защитного действия ВР-С2 от дозы, режима введения и природы повреждающего агента. Важным научным достижением является отказ от упрощённой интерпретации эффекта как универсального. Автор детально анализирует условия, при которых композиция демонстрирует выраженный защитный эффект, не оказывает значимого действия, может сопровождаться усилением повреждающего действия отдельных агентов. Такой подход подтверждает достоверность выводов и позволяет определить границы применения ВР-С2.

Создана оригинальная экспериментальная модель трансгенерационного канцерогенеза, которая позволила впервые изучить влияние преконцептивного облучения и применения ВР-С2 на канцерогенез у потомства. Установлено, что преконцептивное облучение самцов поколения F_0 в дозе 1 Гр повышает множественность уретан-индуцированных опухолей лёгкого у потомства F_1 , тогда как применение ВР-С2 у облучённых самцов F_0 , а также у облучённых родителей и их потомков, снижает показатели канцерогенеза у потомства до уровня, статистически не отличающегося от показателей потомства необлучённых животных. Это доказывает возможность фармакологической коррекции трансгенерационных эффектов радиационного воздействия с помощью композиции ВР-С2.

Значимость полученных автором результатов для науки и практики

Диссертационное исследование представляет собой комплексное экспериментальное изучение биологической активности композиции ВР-С2, в ходе которого решён ряд ключевых задач по оценке её генотоксического и антигенотоксического потенциала.

Практическая значимость диссертации заключается в получении новых доклинических данных о композиции ВР-С2, которые создают научную основу для планирования дальнейших исследований её применения в качестве средства профилактики отдалённых генотоксических эффектов противоопухолевой терапии (химио- и лучевой); позволят разработать протоколы защиты пациентов онкологических клиник, особенно из групп повышенного риска (дети, лица репродуктивного возраста, пациенты с благоприятным прогнозом выживаемости); дают возможность формировать подходы к защите лиц, подвергающихся профессиональному воздействию радиационных и химических генотоксических факторов (работники атомных станций, радиохимических производств, сотрудники МЧС при ликвидации последствий радиационных аварий и т.д.); могут быть использованы при создании регламентов радиационной безопасности и протоколов химиопрофилактики для групп профессионального риска.

Научная ценность исследования определяется формированием интегративного экспериментального подхода к оценке потенциальных средств

профилактики повреждений ДНК, который заключается в многоуровневом анализе на различных биологических моделях. Оригинальная модель трансгенерационного канцерогенеза, предложенная автором, представляет собой принципиально новый инструмент для тестирования перспективных фармакологических соединений и детального изучения механизмов передачи повышенной чувствительности потомства к канцерогенам, включая молекулярные и эпигенетические аспекты данного процесса.

Результаты диссертационного исследования успешно внедрены в практику Научной лаборатории канцерогенеза и старения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (акт внедрения от 20.11.2023 г.). Это не только подтверждает научную и практическую ценность полученных данных, но и создаёт надёжную основу для их дальнейшего использования при планировании и проведении научно-исследовательских работ в области изучения генотоксических эффектов, механизмов канцерогенеза и разработки профилактических стратегий.

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

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, характеризуются высокой степенью обоснованности, полно и адекватно отражают существо исследуемой проблемы, строго соответствуют цели и задачам работы.

Цель исследования сформулирована чётко и корректно, что задало верное направление всему исследовательскому процессу. Логика построения работы методически грамотна: автор последовательно переходит от оценки собственной генотоксичности композиции к комплексному анализу её защитных свойств на разных уровнях биологической организации – клеточном, тканевом и организменном. Такой подход обеспечил всестороннее изучение действия ВР-С2: от первичных тестов безопасности до оценки антиканцерогенного эффекта в сложной модели трансгенерационного канцерогенеза.

Обоснованность результатов подкреплена значительным объёмом экспериментального материала, что особенно значимо с учётом сложности задействованной модели. Репрезентативность выборки и продуманная организация

эксперимента (с включением необходимых групп отрицательного и положительного контроля) позволили получить достоверные и воспроизводимые данные.

Методологическая база исследования соответствует поставленным задачам. Комплекс применённых методов (метод ДНК-комет в щелочной и нейтральной модификациях, цитогенетический и патоморфологический анализы, радиобиологические и гематологические исследования) валидирован и широко используется в научных работах аналогичного профиля. Использование генотоксических агентов с различными механизмами действия дополнительно повысило универсальность и надёжность полученных выводов.

Достоверность научных положений дополнительно подтверждается апробацией результатов на российских и международных научных мероприятиях, где они получили положительную оценку экспертного сообщества, и публикацией ключевых результатов в рецензируемых научных изданиях, в т.ч. в зарубежных журналах первого и второго квартилей (Q1/Q2) и отечественных журналах, индексируемых в международных базах данных (всего по теме диссертации опубликовано 11 работ).

Объём и структура диссертации, оценка её завершённости в целом

Диссертационная работа построена по традиционному плану, изложена на 140 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов, одной главы собственных исследований, одной главы обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив разработки данной темы, списка сокращений, списка цитируемой литературы, включающего 237 источников, в том числе 223 на иностранных языках, из которых 15,6 % датированы последними пятью годами. Работа иллюстрирована 15 рисунками и 37 таблицами.

Во **введении** автор убедительно обосновывает актуальность исследования, демонстрирует научную новизну полученных результатов и раскрывает практическую значимость проведённой работы. Чётко формулируются цель исследования и перечень задач, решение которых необходимо для её достижения.

Положения, выносимые на защиту, отражают ключевые результаты, полученные в ходе работы.

В **первой главе** проведён углублённый анализ современного состояния вопроса: систематизированы данные научных публикаций, выявлены ключевые тенденции развития темы, обозначены дискуссионные аспекты и недостаточно изученные направления, что позволяет чётко определить место настоящего исследования в общем контексте развития научной области.

Во **второй главе «Материалы и методы»** автор детально представляет методологическую основу исследования. В ней охарактеризованы объекты изучения, описаны экспериментальные условия, включая используемые препараты для индукции генотоксического стресса и канцерогенеза, а также особенности содержания и подготовки экспериментальных животных. Особое внимание уделено обоснованию выбранных схем проведения экспериментов и методов оценки антигенотоксической и антимуутагенной активности ВР-С2, в том числе в модели трансгенерационного канцерогенеза *in vivo*. Завершает главу описание подходов к статистической обработке полученных данных, что обеспечивает достоверность и воспроизводимость результатов.

Главы 3 и 4 посвящены представлению и всестороннему обсуждению результатов исследования. В **главе 3** последовательно излагаются данные по оценке безопасности и биологической активности фармацевтической композиции ВР-С2. Сначала анализируются результаты изучения её генотоксических свойств в соматических клетках крыс и антигенотоксической/антимуутагенной активности в клетках мышей, включая половые клетки (ооциты и семенники). Затем подробно рассматриваются эффекты ВР-С2 в моделях трансгенерационного канцерогенеза у мышей: приводятся результаты наблюдений за поколениями F0 и F1, включая гематологические показатели, органо-весовые коэффициенты и данные по канцерогенезу лёгких. **Глава 4** содержит углублённый анализ и интерпретацию полученных результатов. В ней детально обсуждаются механизмы антигенотоксического и антимуутагенного действия композиции ВР-С2, а также раскрываются особенности её трансгенерационных эффектов. Особое внимание уделяется сопоставлению экспериментальных результатов с данными литературы, выявлению закономерностей и формулированию выводов о потенциальной

профилактической эффективности препарата. Необходимо отметить, что автор демонстрирует глубокое знание проблемы и умение критически анализировать полученные результаты.

В заключении автор подводит итоги выполненной работы и отмечает, что полученные доклинические данные указывают на перспективность дальнейшего изучения и клинической разработки композиции ВР-С2 в качестве препарата защиты пациентов и персонала, подвергающихся воздействию химических или физических генотоксичных факторов.

Выводы исследования логично вытекают из полученных экспериментальных данных, демонстрируют прямую связь с поставленной целью и задачами и подтверждают их достижение. Это свидетельствует о целостности и завершённости проведённой научной работы.

Практические рекомендации согласуются с выводами и основными положениями исследования.

В разделе «**Перспективы разработки данной темы**» отмечено, что диссертационное исследование открывает широкие горизонты в области разработки генопротекторных средств и углублённого изучения отдалённых последствий генотоксического воздействия. На основе полученных данных возможно создание новых профилактических препаратов, совершенствование экспериментальных подходов и их адаптация для решения актуальных задач медицины и охраны труда.

Материалы диссертации полностью отражены в **автореферате** с необходимой степенью детализации. При его подготовке соблюдены все регламентирующие требования ВАК МО РФ.

Рекомендации по использованию результатов диссертационной работы

Полученные в ходе исследования данные представляют существенную ценность для планирования последующих доклинических исследований фармацевтической композиции ВР-С2. В частности, их целесообразно учитывать при разработке стратегий профилактики генотоксических и канцерогенных последствий воздействия ионизирующего излучения и химических генотоксикантов.

Результаты работы обладают высоким потенциалом внедрения в научно-исследовательскую практику профильных учреждений – онкологического, радиобиологического, токсикологического и фармакологического профиля. Предложенный автором методологический подход к комплексной оценке антигенотоксического, антимуtagenного и антиканцерогенного действия может служить универсальной основой для сравнительного изучения других генопротекторных средств, а также способствовать развитию новых направлений в профилактике отдалённых последствий генотоксических воздействий.

Соответствие диссертационной работы паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует пункту 2 «Исследования на молекулярном, клеточном и органном уровнях этиологии и патогенеза злокачественных опухолей, основанные на современных достижениях ряда естественных наук (генетики, молекулярной биологии, морфологии, иммунологии, биохимии, биофизики и др.)» паспорта научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Замечания по диссертации

В ходе анализа диссертационной работы выявлены отдельные замечания технического и редакционного характера. Отмечена чрезмерная детализация положений, выносимых на защиту. Структура глав, посвящённых результатам исследования и их обсуждению, представляется недостаточно оптимальной. Текущее разделение не отражает тематическую специфику проведённых экспериментов. Более чёткое выделение отдельных направлений исследования могло бы улучшить логику изложения и облегчить восприятие материала. Заключение работы имеет весьма скромный объём (0,5 страницы) и носит излишне тезисный характер. В нём отсутствует развёрнутое обобщение ключевых результатов, сопоставление с данными литературы и указание перспектив дальнейших исследований. Выводы диссертации не подкреплены количественными показателями – статистическими данными, уровнями достоверности и т.д. Первый вывод дословно повторяет первое положение, выносимое на защиту, что снижает информативную ценность раздела. Анализ библиографического списка показал, что около 50 % процитированных источников

датируются более чем 10-летней давностью. При этом вклад современных отечественных исследований в списке литературы представлен слабо. Практические рекомендации сформулированы в достаточно обобщённой форме. В автореферате имеются отдельные случаи непоследовательного оформления ссылок на литературные источники.

Все перечисленные замечания не снижают высокой научной ценности диссертационного исследования, его новизны, практической значимости и соответствия паспорту специальности.

В рамках дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. В диссертации показана зависимость эффектов ВР-С2 от дозы, режима введения и природы генотоксического агента. Чем, на Ваш взгляд, могут объясняться различия между эффектами композиции при однократном и многократном введении? Можно ли выделить оптимальный режим дозирования и введения ВР-С2 для достижения максимального антигенотоксического эффекта при воздействии различных агентов (ионизирующее излучение, химические мутагены)?
2. Какие молекулярные и клеточные механизмы действия композиции ВР-С2 представляются Вам наиболее приоритетными для углублённого изучения?
3. Как Вам видится перспектива применения композиции ВР-С2 в онкологической практике? В каких клинических ситуациях применение ВР-С2 было бы наиболее оправдано, а в каких — потенциально опасно из-за риска снижения эффективности противоопухолевой терапии?
4. Какие основные барьеры (технологические, регуляторные, экономические) могут препятствовать внедрению ВР-С2 в клиническую практику?
5. Какие противопоказания к применению ВР-С2 Вы могли бы выделить уже на основе имеющихся данных?

Заключение

Диссертационная работа Пигарева Сергея Евгеньевича «Влияние полифенольной композиции, содержащей молибден (ВР-С2), на повреждения ДНК, индуцированные физическими и химическими канцерогенными факторами у лабораторных животных», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, является

самостоятельным, завершенным научно-квалификационным исследованием, в котором содержится решение важной научно-практической задачи, направленной на изучение генопротекторного и антиканцерогенного действия полифенольной композиции ВР-С2.

По объему, методологии, методическому уровню выполненных исследований, актуальности, научной новизне, практической значимости и количеству публикаций по теме исследования представленная диссертационная работа полностью соответствует требованиям п.п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (в последней редакции Постановления Правительства Российской Федерации №1382 от 16.10.2024г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Пигарев Сергей Евгеньевич, достоин присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Отзыв на диссертационную работу обсуждён и одобрен на заседании центра «Испытательный лабораторный центр» ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, протокол № 10 от «25» мая 2026 года.

Заведующий центром
«Испытательный лабораторный центр»
ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России
доктор медицинских наук, доцент

 И.В. Каплиева

Подпись д.м.н., доцента Каплиевой Ирины Викторовны «заверяю»:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России,
доктор биологических наук, профессор


Е.А. Дженкова

Контактная информация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России); 344037, Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; тел.: +7 (863) 200-10-00, +7 (863) 3000-200; e-mail: onko-sekretar@gmail.ru; сайт: www.rnioi.ru