

## УТВЕРЖДАЮ

Директор

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»

Минздрава России



А.М. Беляев

20 23 г.

М.П.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация «Влияние полифенольной композиции, содержащей молибден, на повреждения ДНК, индуцированные физическими и химическими канцерогенными факторами у лабораторных животных» выполнена в научном отделе канцерогенеза и онкогеронтологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В период подготовки диссертации соискатель Пигарев Сергей Евгеньевич работал в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в научной лаборатории канцерогенеза и старения в должности научного сотрудника.

В 1999 г. окончил Санкт-Петербургский государственный университет по специальности «Мировая экономика». После обучения Сергей Евгеньевич работал в частных российских и международных компаниях, осуществляющих исследования и разработки в научно-технической сфере по направлению «Онкология», начиная с должности координатора проектов и заканчивая позицией исполнительного директора.

С 2002 по 2019 год Пигарев С.Е. активно сотрудничал с лабораторией канцерогенеза и старения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России: за это время в лаборатории было проведено 6 доклинических исследований препаратов, разрабатываемых под его руководством, выполнены совместные НИР, поддержанные ФЦП «Кадры», РНФ, а также ставшие победителями конкурсов фонда «Сколково».

С 2019 года Сергей Евгеньевич Пигарев работает по совместительству в научной лаборатории канцерогенеза и старения в должности научного сотрудника (0,25 ставки).

Справки о сдаче кандидатских экзаменов № 532 от 30.09.2020 и № 553 от 30.06.2021 выданы Федеральным государственным бюджетным учреждением «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель – Анисимов Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, руководитель научного отдела канцерогенеза и онкогеронтологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

По итогам обсуждения диссертации «Влияние полифенольной композиции, содержащей молибден (BP-C2) на повреждения ДНК, индуцированные физическими и химическими канцерогенными факторами у лабораторных животных», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (биологические науки), принято следующее заключение: диссертация является самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, имеющей элементы научной новизны, научно-практическое значение, в которой экспериментально установлено антигенотоксическое, антимуtagenное и антиканцерогенное действие полифенольной композиции BP-C2.

#### **Актуальность исследования**

Химиотерапевтические цитостатические препараты и лучевая терапия вызывают немедленные и отсроченные побочные эффекты, проявляющиеся, в частности, в повреждениях сердечно-сосудистой, центральной нервной системы, нарушении фертильности, а также возникновении вторых опухолей. Генотоксичность терапии является существенным фактором риска ухудшения качества жизни как у пациентов с сохраненным репродуктивным потенциалом, так и у их потомства.

В то же время, до сих пор отсутствует консенсус по поводу влияния противоопухолевого лечения на состояние здоровья потомства излечившихся онкологических пациентов.

В связи с этим, значительные усилия сегодня направлены на создание более безопасных лекарственных препаратов и инструментальных методов лечения. Дополнительным подходом является разработка и внедрение препаратов сопроводительной терапии, защищающих от повреждений ДНК в здоровых тканях или способствующих репарации повреждённой ДНК.

В качестве потенциальных кандидатов для успешной реализации второго подхода могут рассматриваться полифенольные соединения, для которых имеются данные, убедительно демонстрирующие генопротекторный, антимуtagenный потенциал и безопасность. В то же время, исследования антиканцерогенного действия полифенольных соединений немногочисленны, а эксперименты по изучению их влияния на потомство животных, получивших генотоксичные агенты, практически отсутствуют.

## **Научная новизна исследования**

Впервые установлено антигенотоксическое и антимуtagenное действие полифенольной композиции ВР-С2 в отношении соматических и половых клеток тканей мышей и крыс, подвергнутых воздействию генотоксических агентов с различными механизмами повреждающего действия (метилметансульфонат, диоксидин, циклофосфамид, этопозид).

Впервые изучен профилактический потенциал ВР-С2 на моделях трансгенерационного канцерогенеза у потомства мышей, чьи родители были подвергнуты общему равномерному ионизирующему излучению в дозе 1 Гр, и установлено антиканцерогенное действие композиции при условии ее применения как у облученных родителей, так и у их потомства.

## **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Получены новые доклинические данные, свидетельствующие о возможности применения композиции ВР-С2 для профилактики отдаленных генотоксических эффектов у онкологических пациентов, получающих лучевое или химиотерапевтическое лечение.

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.

## **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

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 эффектов 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., Биллингс, 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., Мюнхен, Германия).

### **Внедрение результатов работ в практику**

Исследование выполнено в рамках основных направлений деятельности научной лаборатории канцерогенеза и старения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Полученные результаты были внедрены в научную деятельность подразделения (акт внедрения результатов от 20.11.2023 г.).

### **Личный вклад автора в получении результатов**

Автор диссертационного исследования предложил концепцию исследования, сформулировал его цель и задачи, проанализировал литературу по теме исследования, непосредственно участвовал в проведении экспериментов, в частности, выполнял прижизненные манипуляции с животными, гематологические и патоморфологические исследования.

Соискатель самостоятельно выполнил статистический анализ данных, описал результаты и сформулировал выводы, подготовил публикации в рецензируемых изданиях.

### **Соответствие содержания исследования заявленной специальности**

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

### **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

Результаты исследования отражены в 8 печатных работах, из них 2 статьи в зарубежных изданиях (Q1 и Q2 согласно базам данных Web of Science, Scopus), 2 статьи в рецензируемых отечественных изданиях, индексируемых в международных базах данных (Scopus, Springer, Web of Science).

В диссертации соискателя отсутствуют заимствования материалов или отдельных результатов без ссылок на автора или источник заимствования.

### **Список научных работ соискателя ученой степени, в которых изложены результаты диссертационной работы:**

1. **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.**

2. Панченко А.В., Пигарев С.Е., Федорос Е.И., Драчев И.С., Юрова М.Н., Тындык М.Л., Семенов А.Л., Вон Ю.Д., Туманян 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.
3. 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.
4. 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. - Vol. 192. - P. 110321. doi: 10.1016/j.envres.2020.110321.
5. Быков В.Н., Драчёв И.С., Панченко А.В., Федорос Е.И., Пигарев С.Е. Экспериментальная оценка противолучевой эффективности в-эстрадиола, индометопена и препарата BP-C2 // Радиационная биология. Радиоэкология. - 2020. - Т. 60., № 4. - С. 404-410. doi: 10.31857/S0869803120040050.
6. 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.
7. 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.
8. 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

Представленные сведения об опубликованных научных работах достоверны, отражают в полном объеме результаты диссертационного

исследования, соответствуют требованиям к публикациям основных научных результатов диссертации, соответствуют требованиям Положения ВАК о порядке присуждения ученых степеней.

### **Заключение**

Диссертационная работа Пигарева Сергея Евгеньевича «Влияние полифенольной композиции, содержащей молибден, на повреждения ДНК, индуцированные физическими и химическими канцерогенными факторами у лабораторных животных» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Заключение принято на расширенном заседании научного отдела канцерогенеза и онкогеронтологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Присутствовало на заседании 18 чел.

Результаты голосования: «за» - 18 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет.

Протокол № 5 от «24» ноября 2023 г.

Ведущий научный сотрудник  
научной лаборатории  
канцерогенеза и старения  
«НМИЦ онкологии им.  
Н.Н.Петрова» Минздрава  
России, д.б.н



И.Г. Попович