

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора биологических наук, заведующего лабораторией канцерогенных веществ НИИ экспериментальной онкологии и канцерогенеза Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации Кирсанова Кирилла Игоревича на диссертационную работу Пигарева Сергея Евгеньевича «Влияние полифенольной композиции, содержащей молибден (BP-C2), на повреждения ДНК, индуцированные физическими и химическими канцерогенными факторами у лабораторных животных», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Актуальность темы диссертации

Диссертационная работа Пигарева Сергея Евгеньевича посвящена актуальной проблеме экспериментальной онкологии – поиску агентов, способных уменьшать степень повреждения ДНК и таким образом снижать выраженность отдаленных последствий генотоксического воздействия физических и химических факторов. Так, используемые методы лучевого и химиотерапевтического лечения онкологических пациентов, которые основаны на цитотоксическом и во многих случаях генотоксическом воздействии, имеют высокую клиническую эффективность, но их применение сопровождается риском поздних осложнений, включая нарушения фертильности, вторые опухоли и потенциальные трансгенерационные эффекты.

Разработка таких средств представляет особую актуальность для совершенствования терапии онкологических пациентов с благоприятным прогнозом, прежде всего детей и лиц репродуктивного возраста, у которых ожидаемая продолжительность жизни после излечения достаточна для

реализации отдаленных рисков. Минимизации таких рисков может осуществляться при использовании средств химиопрофилактики. В качестве такого средства в исследовании Пигарева С.Е. предложена композиция ВР-С2, включающая полифенольный компонент с известной антиоксидантной активностью и соединение молибдена – металла, выступающего кофактором ферментов систем детоксикации организма млекопитающих.

В соответствии с этим, экспериментальное исследование композиции ВР-С2 как потенциального средства профилактики повреждений, вызванных ионизирующим излучением и химическими генотоксикантами, имеет несомненную актуальность и соответствует современным задачам онкологии.

Научная новизна исследования

Научная новизна работы обусловлена тем, что автором впервые получены комплексные данные об антигенотоксическом и антимуtagenном действии полифенольной композиции ВР-С2 в отношении соматических и половых клеток млекопитающих, подвергнутых воздействию генотоксических агентов с различными механизмами повреждающего действия.

Особо следует отметить полученные данные в модели трансгенерационного канцерогенеза. Автором показано, что преконцептивное облучение самцов мышей F0 в дозе 1 Гр повышает чувствительность их потомства F1 к уретан-индуцированному канцерогенезу легкого. При этом применение ВР-С2 у облученных самцов F0, а также применение композиции у облученных родителей и их потомков приводило к снижению множественности опухолей легкого до уровня, статистически не отличающегося от показателей потомства необлученных животных.

Теоретическая и практическая значимость работы

Практическая значимость работы определяется получением доклинических данных, которые могут быть использованы при планировании дальнейших исследований ВР-С2 как потенциального средства профилактики отдаленных генотоксических последствий противоопухолевого лечения. Работа также имеет значение для разработки подходов к защите лиц, подвергающихся профессиональному воздействию радиационных или химических факторов. Предложенная автором модель трансгенерационного канцерогенеза может быть использована для тестирования других перспективных фармакологических средств.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений, сформулированных в диссертации

Диссертация представляет собой классическое экспериментальное исследование, выполненное с привлечением широкого набора методик. Были использованы несколько моделей индукции повреждений ДНК; данные краткосрочных опытов были получены на 56 беспородных крысах и 210 мышах линии BALB/c, результаты оценки влияния ВР-С2 на трансгенерационные эффекты радиации – на 1052 мышах линии BALB/c.

Рациональное планирование опытов, включение всех необходимых контрольных групп в каждый из экспериментов, использование обоснованных статистических критериев позволили автору получить надежные экспериментальные данные, надлежащим образом проанализировать их, сделать аргументированные выводы и обоснованно сформулировать заключение.

Структура и содержание диссертационного исследования

Диссертация имеет традиционную структуру. Работа изложена на 140 страницах, иллюстрирована 37 таблицами и 15 рисунками, список литературы включает 237 источников, из них 223 - иностранные.

Во введении автор отражает актуальность темы, формулирует цель и задачи исследования, представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы. Описание методологии исследования достаточно и позволяет составить общее впечатление о работе. Положения, выносимые на защиту, являются конкретными и логично вытекают из содержания исследования. Убедительно изложена степень достоверности, приведены сведения об апробации работы и публикациях.

В первой главе представлен анализ литературных данных, охватывающий отдаленные последствия генотоксического воздействия у онкологических пациентов и лиц, подвергающихся профессиональным рискам, возможности профилактики таких последствий, а также биологическую роль полифенольных соединений и молибдена. Автор демонстрирует хорошее владение современными представлениями о радиационно-индуцированной геномной нестабильности, возможных трансгенерационных эффектах, химическом канцерогенезе и биологической активности соединений с потенциальным антигенотоксическим действием.

Во второй главе охарактеризованы объект исследования, тест-система, перечислены использованные модельные агенты для индукции повреждений ДНК и канцерогенеза. Представлена общая программа исследований, а также описан дизайн каждого эксперимента, что приобретает критическую важность в случае сложного многоэтапного исследования трансгенерационных эффектов.

Исчерпывающе описан широкий спектр использованных методик, которые включают генотоксикологические и цитогенетические методы, радиобиологические методы, методы лабораторной диагностики и патоморфологические методы. Описание методик достаточно детально для понимания логики экспериментов и воспроизведения экспериментов.

Представлен раздел, обосновывающий выбор статистических критериев и методов анализа данных.

В третьей главе изложены результаты исследования. Автор последовательно анализирует безопасность ВР-С2, антигенотоксические и антимуtagenные эффекты композиции в соматических тканях, ее действие в половых клетках, а также результаты эксперимента на модели трансгенерационного канцерогенеза.

В краткосрочных экспериментах показано, что ВР-С2 не вызывает повреждений ДНК в клетках печени, красного костного мозга и периферической крови крыс при однократном пероральном введении в широком диапазоне доз. Далее демонстрируется антигенотоксическая активность композиции в отношении повреждений, вызванных метилметансульфонатом, диоксидином и циклофосфамидом, при этом корректно отмечается зависимость результата от дозы и режима применения ВР-С2.

Антимуtagenная активность ВР-С2 также оценена достаточно полно. Работа показывает, что при однократном введении композиция способна снижать цитогенетические эффекты диоксидина и циклофосфамида в клетках костного мозга, а также влиять на эффекты этопозиды в ооцитах и клетках семенников. Важным достоинством является отсутствие попытки представить результаты как однозначно положительные: автор отдельно обсуждает ситуации, при которых многократное введение или более высокие дозы не приводили к защитному действию, либо сопровождались усилением повреждающего эффекта.

В длительном эксперименте показано, что прекоцептивное облучение самцов поколения F0 повышает множественность уретан-индуцированных опухолей легкого у потомства (поколения F1). Применение ВР-С2 у облученных самцов F0, а также применение ВР-С2 у F0 и F1 снижало показатели канцерогенеза у потомства. Эти данные

обоснованно рассматриваются как доклиническое свидетельство перспективности дальнейшего изучения композиции для профилактики отдаленных эффектов генотоксического воздействия.

Материал изложен логично, таблицы и рисунки в целом хорошо иллюстрируют полученные данные.

В четвертой главе проведено обсуждение результатов, включая возможные механизмы антигенотоксического и антимуtagenного действия, дозозависимость эффектов, особенности влияния ВР-С2 на повреждения, вызванные различными агентами, а также значимость полученных данных о трансгенерационной передаче нарушений.

Заключение и выводы соответствуют поставленным задачам и результатам собственных исследований.

Практические рекомендации сформулированы корректно и осторожно: композиция ВР-С2 рассматривается как объект дальнейшей клинической разработки для профилактики отдаленных генотоксических эффектов у онкологических пациентов, получающих лучевое или химиотерапевтическое лечение. Такая формулировка соответствует доклиническому характеру полученных данных и не выходит за пределы результатов диссертации.

Автореферат диссертации полностью соответствует основным положениям диссертации, адекватно отражает содержание работы, ее научную новизну, теоретическую и практическую значимость.

Замечания по диссертации

Принципиальных замечаний, ставящих под сомнение достоверность результатов и основные выводы диссертационной работы, нет.

При рассмотрении работы возникли следующие вопросы:

1. Введение агента ВР-С2 совместно с генотоксикантом в большинстве экспериментов приводило к снижению ДНК-повреждающих эффектов

агента, однако в ряде экспериментов эта закономерность была нарушена. В частности, в дозе 120 мг/кг композиция ВР-С2 не влияла на ДНК-повреждающее действие циклофосфида в клетках костного мозга и крови, тогда как в клетках печени приводила к статистически значимому увеличению повреждающего эффекта. Также при многократном введении 80 мг/кг и 120 мг/кг ВР-С2 значимо увеличивал частоту повреждаемых диоксидином метафаз. С какими молекулярными механизмами Вы связываете эти эффекты? Являются ли эти эффекты тканеспецифическими?

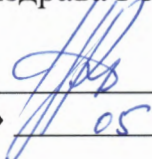
2. Какие молекулярные механизмы действия лежат в основе антиканцерогенного действия ВР-С2? Есть ли данные по влиянию ВР-С2 на систему эпигенетической регуляции экспрессии генов? Возможно ли, что одним из механизмов антиканцерогенного действия является модулирование структуры хроматина с последующей активацией интерферонового сигналинга?
3. Каким образом, по Вашему мнению, ВР-С2 может влиять на эффективность противоопухолевых препаратов?
4. Какие дальнейшие исследования механизмов и эффектов ВР-С2 Вы планируете осуществить? Какие шаги по разработке и возможному внедрению данного средства в практику Вы бы предложили?

Заключение

Диссертационная работа Пигарева Сергея Евгеньевича на тему «Влияние полифенольной композиции, содержащей молибден (ВР-С2), на повреждения ДНК, индуцированные физическими и химическими канцерогенными факторами у лабораторных животных» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, имеющей значение для развития современной онкологии.

По актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, методическому уровню, достоверности полученных результатов и практической значимости диссертация соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Пигарев Сергей Евгеньевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

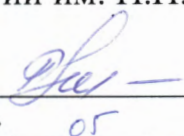
Заведующий лабораторией канцерогенных веществ НИИ экспериментальной онкологии и канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доктор биологических наук


 _____ Кирсанов Кирилл Игоревич
 «27» _____ 05 _____ 2026 г.

Подпись Кирсанова К.И. заверяю:

Учёный секретарь НИИ экспериментальной онкологии и канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, кандидат биологических наук




 _____ Гудкова Маргарита Владимировна
 «27» _____ 05 _____ 2026 г.

Адрес: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Сайт: <https://www.ronc.ru/>

Тел: +7(495) 628-44-53

e-mail: info@ronc.ru