**Панченко Андрей Владимирович,**

 **дата защиты 11.02. 2020г.**

**Тема диссертации**: «**Новый класс препаратов на основе продуктов гидролизного лигнина: обоснование применения в качестве средств сопроводительной химио- и лучевой терапии злокачественных новообразований (экспериментальное исследование**»

по специальности 14.01.12 – онкология.

 При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 22 человек, все по специальности 14.01.12 – онкология,

участвовавших в заседании из 28 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за – 22, против - нет, недействительных бюллетеней – нет.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.052.01, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. ПЕТРОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК ПАНЧЕНКО АНДРЕЯ ВЛАДИМИРОВИЧА

аттестационное дело №\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 11.02.2020 № 2

О присуждении Панченко Андрею Владимировичу, гражданину РФ, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Новый класс препаратов на основе продуктов гидролизного лигнина: обоснование применения в качестве средств сопроводительной химио- и лучевой терапии злокачественных новообразований (экспериментальное исследование)» по специальности 14.01.12 – онкология принята к защите 29.10.2019 протокол №25 диссертационным советом Д 208.052.01, созданным на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197758, Санкт-Петербург, Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. Приказ №386/нк от 27.04.2017)

Соискатель Панченко Андрей Владимирович, дата рождения 20.06.1980, в 2003 году окончил Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова (специальность - лечебное дело). С 2003 по 2006 год проходил обучение в очной аспирантуре на кафедре патологической физиологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова.

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Канцерогенез толстой кишки в условиях различных световых режимов у крыс» защитил в 2006 году в диссертационном совете, созданном на базе Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. С 2006 по 2008 год работал в должности ассистента кафедры патофизиологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова.

С 2008 по 2010 год работал в должности старшего научного сотрудника научной лаборатории химиопрофилактики рака и онкофармакологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России. С 2010 по 2017 год работал в должности старшего научного сотрудника в научной лаборатории канцерогенеза и старения ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России. С 2017 г по настоящее время – заведующий научной лабораторией канцерогенеза и старения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Диссертация выполнена в научной лаборатории канцерогенеза и старения, в научном отделе канцерогенеза и онкогеронтологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России.

Научный консультант – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук Анисимов Владимир Николаевич, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный отдел канцерогенеза и онкогеронтологии, заведующий.

Официальные оппоненты:

- Орлов Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии», директор;

- Киселева Екатерина Прохоровна, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», лаборатория иммунорегуляции отдела иммунологии, ведущий научный сотрудник;

- Бланк Михаил Аркадьевич, доктор медицинских наук, академик РАЕН, федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник.

Официальные оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», в своем положительном отзыве, подписанном Чердынцевой Надеждой Викторовной, доктором биологических наук, профессором, членом-корреспондентом РАН, заведующим лабораторией молекулярной онкологии и иммунологии Научно-исследовательского института онкологии, указала, что диссертация Панченко Андрея Владимировича является научно-квалификационной работой, в которой разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение крупной научной проблемы – научного обоснования применения природных препаратов на основе продуктов гидролизного лигнина в качестве средств сопроводительной терапии при химио- и лучевой терапии злокачественных новообразований, имеющей важное значение для онкологии. Диссертационная работа выполнена на высоком научном и методическом уровне и полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 (с изменениями от 01 октября 2018 г. №1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор Панченко Андрей Владимирович заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Соискатель имеет 154 научных опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликованы 20 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 15 работ. Получен патент на изобретение «Фармакологическая геропротекторная композиция и способ ее получения (патент)» RU 2522547 C1 (опубликовано 20.07.2014).

Основные работы:

1. Панченко А.В., Федорос Е.И., Пигарев С.Е., Быков В.Н., Драчев И.С., Краев С.Ю. Экспериментальное изучение радиозащитной эффективности комплекса полифенольного полимерного производного лигнина с молибдатом аммония – препарата ВР-С2 // Радиационная биология. Радиоэкология – 2017. – Т. 57, №5. – С. 1-7. Авторский вклад 80%. *В статье представлены сведения о противолучевом действии композиции ВР-С2 при остром радиационном поражении в диапазоне среднелетальных доз у крыс Вистар.*

2. Bykov V.N., Drachev I.S., Kraev S.Y., Maydin M.A., Gubareva E.A., Pigarev S.E., Anisimov V.N., Baldueva I.A., Fedoros E.I., Panchenko A.V. Radioprotective and radiomitigative effects of BP-C2, a novel lignin-derived polyphenolic composition with ammonium molybdate, in two mouse strains exposed to total body irradiation // International Journal of Radiation Biology. – 2018. – Vol. 94(2) – P. 114-123. Авторский вклад 70%. *В публикации приведены результаты оценки радиозащитной эффективности композиции ВР-С2 у мышей двух линий и описан механизм действия, который включает стимуляцию гемопоэза и защиту кишечного эпителия, в частности стволовых LGR5+ клеток крипт.*

3. Panchenko A.V., Fedoros E.I., Pigarev S.E., Maydin M.A., Gubareva E.A., Yurova M.N., Kireeva G.S., Lanskikh G.P., Tyndyk M.L., Anisimov V.N. Effect of the polyphenol composition BP-C3 on haematological and intestinal indicators of 5-fluorouracil toxicity in mice // Experimental and Therapeutic Medicine. – 2018. – Vol. 15(3) – P. 3124-3132. Авторский вклад 80%. *В статье приведены экспериментальные данные о защитном действии композиции ВР-С3 в отношении повреждения кишечного эпителия и органов гемопоэза, развивающегося при воздействии 5-фторурацила.*

4. Panchenko A.V., Fedoros E.I., Pigarev S.E., Maydin M.A., Gubareva E.A., Kireeva G.S., Tyndyk M.L., Kuznetsova A.I., Nekhaeva T.L., Danilova A.B., Baldueva I.A., Anisimov V.N. The Effect of Polyphenolic Composition BP-C3 on the Efficacy and Hematological Toxicity of Cyclophosphamide in the Chemotherapy of Mice Bearing Soft Tissue Sarcomas Induced by Benzo[a]pyrene // Integrative Cancer Therapies. – 2019. – Vol.18 – P. 1-13. Авторский вклад 80%. *В публикации приведены полученные результаты о влиянии ВР-С3 на эффективность противоопухолевого лечения циклофосфамидом индуцированных бенз(а)пиреном сарком мягких тканей у мышей.*

На автореферат поступило 3 отзыва от:

- доктора биологических наук Борисенкова Михаила Федоровича, старшего научного сотрудника отдела молекулярной иммунологии и биотехнологии Института физиологии ФИЦ «Коми научный центр» Уральского отделения РАН;

- доктора медицинских наук, доцента Жернова Юрия Владимировича, заведующего лабораторией врожденного иммунитета ФГБУ «ГНЦ институт иммунологии» ФМБА России;

- доктора биологических наук, профессора Аввакумовой Надежды Петровны, заведующей кафедрой общей, бионеорганической и биоорганической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Все отзывы положительные, не содержат замечаний.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что они являются ведущими специалистами по теме представленной диссертации и дали свое согласие, а ведущей организации – тем, что она является ведущей научной организацией в области онкологии.

Диссертационный совет отмечает, что выполненные соискателем научные исследования в совокупности можно квалифицировать как решение важной научной проблемы, заключающейся в научном обосновании применения препаратов на основе продуктов гидролизного лигнина в качестве средств сопроводительной терапии при химио- и лучевой терапии злокачественных новообразований.

Научно-практическая значимость исследования обоснована тем, что:

- экспериментально охарактеризован новый класс препаратов на основе полифенольных соединений, полученных из гидролизного лигнина, которые могут быть применены в качестве средств восстановительной терапии у пациентов, получавших химиотерапевтическое или лучевое лечение;

- установлено, что новой композиции ВР-С2 свойственно радиозащитное действие в среднелетальном диапазоне доз при облучении всего тела с фактором изменения дозы 1,1–1,2; изучены механизмы радиомитигирующего действия ВР-С2;

- выявлен защитный эффект композиции ВР-С3 по отношению к токсическому действию цитостатиков, применяемых в клинической практике, проявляющийся без уменьшения их противоопухолевой активности;

- в хроническом опыте у мышей самок SHR проведена оценка канцерогенности композиции ВР-С3. Охарактеризована фармакокинетика полифенольной основы и безопасность композиций ВР-С2 и ВР-С3 при длительном применении в опытах на грызунах;

- результаты исследования расширяют представления о биологических эффектах полифенольных соединений природного происхождения, в частности на основе гидролизного лигнина. Получены данные о клеточных мишенях, при взаимодействии с которыми могут реализовываться эффекты производных гидролизного лигнина, а при моделировании in silico сформирована база данных по структурным основам веществ;

- полученные данные о способности полифенольных производных гидролизного лигнина уменьшать токсические эффекты ксенобиотиков указывают на перспективность их исследований не только в медицине, но также в ветеринарии, сельском хозяйстве.

Полученные соискателем результаты исследования внедрены и используются в научно-исследовательской работе отдела канцерогенеза и онкогеронтологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, а также внедрены в практическую деятельность ООО «Нобель» (Россия), для подготовки заявки на получение разрешения на проведение международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования BP-C2 для профилактики радиационно-индуцированных дерматитов у пациенток со злокачественными опухолями наружных половых органов (Фаза 1-2).

Результаты исследования внедрены в образовательную деятельность на Химическом факультете Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова и могут быть использованы в научно-практической деятельности онкологических учреждений, в учебном процессе на кафедрах онкологии, фармакологии и химии медицинских ВУЗов.

Оценка достоверности результатов исследования базируется на анализе большого экспериментального материала (в опытах использованы 1105 мышей и 921 крыса). Проверка гипотез выполнена на нескольких моделях с использованием современных методов экспериментальной онкологии, радиобиологии, токсикологии, результаты исследования сопоставлены с необходимыми контролями. Степень достоверности результатов проведенных исследований, выводов и рекомендаций не вызывают сомнений и определяется как объемом обработанного материала, так и адекватным набором оцениваемых показателей, примененными статистическими методами обработки данных, соответствующих целям и задачам исследования.

Личный вклад автора состоит в том, что им самостоятельно сформулированы цель, задачи исследования, проведено планирование экспериментов на животных и in vitro (включая разработку и выбор моделей, характеристику групп, изучаемые параметры), разработаны протоколы исследований, получен ряд экспериментальных данных, проведены обобщение и анализ данных, обоснованы выводы исследования. Автором лично проведена статистическая обработка результатов исследований. Самостоятельно проведен анализ данных отечественной и зарубежной литературы в отношении темы работы. Исследование химического состава, фармакокинетики меченного тритием полифенольного органического лиганда у мышей BALB/c выполнено совместно с коллективом кафедры химии и кафедры радиохимии химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова. Участие соискателя в сборе первичного материала и его обработке более 90%, обобщении, анализе и внедрения в практику результатов работы – 100%. Все научные результаты, представленные в работе соискателем получены лично.

На заседании 11.02.2020 года диссертационный совет принял решение присудить Панченко Андрею Владимировичу ученую степень доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве – 22 человек, из них докторов наук по специальности 14.01.12 – онкология – 22, участвовавших в заседании, из 28 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 22, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета,

доктор медицинских наук,

профессор Беляев Алексей Михайлович

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук Филатова Лариса Валентиновна

11.02.2020