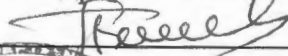


УТВЕРЖДАЮ

Директор

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

Минздрава России



А.М. Беляев



20 19 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

Диссертация «Новый класс препаратов на основе продуктов гидролизного лигнина: обоснование применения в качестве средств сопроводительной химио- и лучевой терапии злокачественных новообразований (экспериментальное исследование)» выполнена в научной лаборатории канцерогенеза и старения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В период подготовки диссертации соискатель Панченко Андрей Владимирович 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 заведующего лабораторией.

В 2003 г. окончил Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности врач «лечебное дело». С 2003 по 2006 г. проходил обучение в очной аспирантуре на кафедре патологической физиологии ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. За время обучения в аспирантуре проведены научные исследования, подготовлена диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Влияние режима освещения на канцерогенез толстой кишки у крыс» по специальностям 14.00.16 – патологическая физиология и 14.00.14 – онкология, которая защищена в 2006 г. в диссертационном совете, созданном при ГОУ ВПО

«Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

В 2006-2008 г работал в должности ассистента кафедры патологической физиологии ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. С 2008 г работает в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, до 2017 г в должности старшего научного сотрудника научной лаборатории канцерогенеза и старения, с 2017 г по настоящее время в должности заведующего научной лабораторией канцерогенеза и старения.

Научный консультант – Анисимов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий научным отделом канцерогенеза и онкогеронтологии.

По итогам рассмотрения диссертации «Новый класс препаратов на основе продуктов гидролизного лигнина: обоснование применения в качестве средств сопроводительной химио- и лучевой терапии злокачественных новообразований (экспериментальное исследование)» принято следующее заключение:

диссертационное исследование представляет собой фундаментальную, самостоятельно выполненную, законченную научно-квалификационную работу, в которой решена научная задача по доклинической разработке нового класса соединений на основе полифенолов, полученных из гидролизного лигнина, для применения в онкологии в качестве средств сопроводительного лечения злокачественных новообразований.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Автором осуществлялось личное участие на всех этапах работы. Самостоятельно проведен анализ данных отечественной и зарубежной литературы в отношении темы работы. Панченко А.В. самостоятельно сформулированы цель, задачи, проведено планирование экспериментов на животных и *in vitro* (включая разработку и выбор моделей, характеристику групп, изучаемые параметры, разработаны протоколы исследований). Проведены эксперименты и получен ряд данных на моделях перевиваемых и индуцированных опухолей. Автором выполнено обобщение всех данных диссертационного исследования и их статистический анализ, обоснованы положения и выводы исследования.

Степень обоснованности и достоверности положений, выводов и рекомендаций диссертационного исследования.

Результаты диссертационного исследования достоверны и обоснованы, что обеспечивается комплексным исследованием с использованием большого количества методов и достаточного объема экспериментального материала: в исследованиях безопасности, фармакокинетики и эффективности были использованы 678 крыс Вистар, 360 мышей СВА, 90 мышей С57BL/6, 36 мышей BALB/c, 385 мышей SHR. Модели опухолевого роста воспроизводили у 243 крыс Вистар (лимфосаркома Плисса), 105 мышей BALB/c (карцинома кишечника АКАТОЛ), 82 мышей SHR (саркомы мягких тканей) и 47 мышей FVB, трансгенных по HER-2/neu (опухоли молочных желез). Проверка гипотез выполнена автором на разных моделях, получен большой фактический материал, для анализа которого применены адекватные методы статистического анализа данных в соответствии с задачами исследования. Сформулированные выводы, положения и рекомендации аргументированы.

Научная новизна

Научная новизна диссертационного исследования заключается в том, что автором впервые проведены исследования *in vitro* и *in vivo* нового класса комплексных полифенольных соединений на основе природного гидролизного лигнина и получены данные, позволяющие обосновать возможности их применения в качестве инновационных препаратов сопроводительной терапии у онкологических пациентов в экспериментах на животных. Получены новые данные о геропротекторной и антиканцерогенной активности композиции ВР-С3 (патент на изобретение RU 2522547 С1, опубликовано 20.07.2014). Впервые определено влияние композиции ВР-С3 на токсические эффекты и эффективность химиотерапевтического воздействия. Установлена радиозащитная эффективность композиции ВР-С2, изучен механизм действия общепринятыми радиобиологическими методами и проведена оценка возможности применения этой композиции при сочетании с лучевым воздействием на опухоль в модельных экспериментах.

Научно-практическая значимость работы

Диссертационное исследование носит как фундаментальный, так и прикладной характер, т.к. проведена разработка и экспериментальное обоснование применения комплексных полифенольных соединений на основе гидролизного лигнина для применения в качестве средств сопроводительной терапии у онкологических пациентов. Полученные экспериментальные данные позволяют обосновать возможность и показания к проведению клинических исследований. Указанные средства могут быть использованы у онкологических пациентов, получающих химиотерапевтическое или лучевое лечение, для ускорения естественных регенеративных процессов в организме. Практическая значимость работы также связана с ее фундаментальным характером и выходит

за рамки онкологии, в частности композиция ВР-СЗ может быть использована в профилактической медицине в качестве средства продления жизни и профилактики первичных и вторичных новообразований. Теоретическая значимость работы связана с тем, что результаты исследования расширяют представления о биологических эффектах полифенольных соединений природного происхождения. Способность этого класса соединений уменьшать токсические эффекты ксенобиотиков может быть использована не только в медицине, но также в ветеринарии, сельском хозяйстве.

Ценность выполненного исследования

Автором решена актуальная задача медицины по доклинической разработке и обоснованию применения нового класса соединений для сопроводительного лечения в онкологии. Кроме этого, ценность исследования заключается в том, что работа является междисциплинарной и значительно расширяет представления о биологических эффектах полифенольных соединений природного происхождения, в частности в отношении производных гидролизного лигнина о потенциальных клеточных мишенях. Показано, что полифенольный лиганд ВР-Сх-1 может изменять фармакокинетику тяжелых металлов, что открывает новые направления в токсикологических и фармакологических исследованиях не только в медицине.

Соответствие содержания исследования заявленной специальности

Диссертационная работа соответствует пункту 6 специальности 14.01.12 - онкология по отрасли медицинские науки, что связано с предлагаемым решением в исследовании по применению нового класса фармакологических средств для улучшения лечения злокачественных опухолей и качества жизни больных, сокращению сроков временной нетрудоспособности.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных автором

Материалы диссертации достаточно полно изложены в работах, опубликованных по теме диссертационного исследования, всего автором опубликованы 20 работ, в том числе 15 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук, а также материалы российских – 2 и международных – 3 конференций, получен патент на изобретение «Фармакологическая геропротекторная композиция и способ ее получения» (RU 2522547 С1, опубликовано 20.07.2014), что полностью соответствует пунктами 11 и 13 Положения о присуждении ученых степеней.

При изложении результатов исследований, полученных в соавторстве в соответствии с требованиями, установленным пунктом 14 Положения о присуждении ученых степеней автор указывает на это обстоятельство в тексте

диссертации и дает ссылки на публикации, в которых отражен авторский коллектив, выполнявший совместные исследования.

Список научных работ соискателя ученой степени, в которых опубликованы результаты диссертационной работы

1. Анисимов В.Н., Забежинский М.А., Попович И.Г., Плисс Г.Б., Беспалов В.Г., Александров В.А., Стуков А.Н., Аникин И.В., Алимова И.Н., Егормин П.А., Панченко А.В., Пискунова Т.С., Семенченко А.В., Тындык М.Л., Юрова М.Н. Современные подходы к изучению канцерогенной безопасности, противоопухолевой, антиканцерогенной и геропротекторной активности фармакологических препаратов. // Вопросы онкологии – 2012. – Т. 58, № 1. – С. 7–18.
2. Anisimov V.N., Zabezhinski M.A., Popovich I.G., Pliss G.B., Bepalov V.G., Alexandrov V.A., Stukov A.N., Anikin I.V., Alimova I.N., Egormin P.A., Panchenko A.V., Piskunova T.S., Semenchenko A.V., Tyndyk M.L., Yurova M.N. Rodent models for the preclinical evaluation of drugs suitable for pharmacological intervention in aging // Expert Opinion Drug Discovery – 2012. – Vol.7 (1). – P. 85-95.
3. Navolotskii D.V., Ivanenko N.B., Solovyev N.D., Fedoros E.I., Panchenko A.V. Pharmacokinetics and tissue distribution of novel platinum containing anticancer agent BP-C1 studied in rabbits using sector field inductively coupled plasma mass spectrometry. // Drug Test Anal – 2015 – Vol. 7(9) – P. 737-744.
4. *Губарева Е.А., Панченко А.В., Майдин М.А., Федорос Е.И., Тындык М.Л. Снижение токсического воздействия химиотерапии на эпителий тонкой кишки мышей с помощью полифенольных препаратов / Материалы XIII Всероссийской конференции с международным участием «Отечественные противоопухолевые препараты» памяти А.Ю. Барышникова, Москва, 17-18 марта // Российский Биотерапевтический журнал – 2016. – Т.15, №1. – С.28.*
5. *Bykov VN, Drachev IS, Gubareva EA, Panchenko AV, Pigarev SE. BP-C2: novel metal-organic mitigator of hematopoietic acute radiation syndrome in mice // 42nd Meeting of the European Radiation Research Society, Poster session, 4-8th of September. – Amsterdam, Netherlands. – 2016. – P.116.*
6. Panchenko AV, Popovich IG, Trashkov AP, Egormin PA, Yurova MN, Tyndyk ML, Gubareva EA, Artyukin IN, Vasiliev AG, Khaitsev NV, Zabezhinski MA, Anisimov VN. Biomarkers of aging, life span and spontaneous carcinogenesis in the wild type and HER-2 transgenic FVB/N female mice. // Biogerontology – 2016 – Vol. 17(2) – P. 317-324.
7. Anisimov VN, Popovich IG, Zabezhinski MA, Yurova MN, Tyndyk ML, Anikin IV, Egormin PA, Baldueva IA, Fedoros EI, Pigarev SE, Panchenko AV. Polyphenolic drug composition based on benzenepolycarboxylic acids (BP-C3) increases life span and inhibits spontaneous tumorigenesis in female SHR mice // Aging (Albany NY) – 2016. – Vol. 8(9). – P. 1866-1875.
8. *Gubareva E.A., Izotova E.I., Fedoros E.I., Panchenko A.V. In silico targets and*

- pathways prediction for a novel multicomponent polyphenolic lignin-derived composition BP-Cx // 3rd Kazan Summer School on Chemoinformatics (5-7 July 2017, Kazan). – Kazan Federal University. – 2017. – P. 49*
9. Solovyev ND, Fedoros EI, Drobyshev EJ, Ivanenko NB, Pigarev SE, Tyndyk ML, Anisimov VN, Vilpan YA, Panchenko AV. Anticancer activity and tissue distribution of platinum (II) complex with lignin-derived polymer of benzene-poly-carboxylic acids. // *J Trace Elem Med Biol* – 2017 – Vol. 43 – P. 72-79.
 10. 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.
 11. Anisimov VN, Larsen S, Lofberg S, Baldueva I.A., Malek A.V., Nielsen TK, Fedoros E.I., Perminova I.V., Drobyshev E.Yu., Bykov V.N., Panchenko A.V., Scherbakov A.M., Belyaev A.M. Results and prospects of development of new polyphenolic drugs for cancer patients // *Oncotarget* – 2017. – Vol. 8 (59). – P. 100951-100956.
 12. *Pigarev SE, Gubareva EA, Bykov VN, Drachev IS, Fedoros EI, Panchenko AV. Potential targets of radiomitigative action of BP-C2, a novel metal-organic compound based on polyphenolic ligand // ConRad 2017 - Global Conference on Radiation Topics - Preparedness, Response, Protection and Research. – Bundeswehr Institute of Radiobiology. – 2017. – P. 71-72.*
 13. *Губарева Е.А., Панченко А.В., Майдин М.А., Федорос Е.И., Тындык М.Л., Драчев И.С., Быков В.Н., Аникина Л.К., Нижник В.И. Радиомитигирующее действие молибденсодержащего полифенольного препарата ВР-С2 на эпителий тощей кишки мышей, подвергнутых γ -облучению. // Сборник научных работ III Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2017» 23-25 июня. – Санкт-Петербург, – 2017. – С. 114-115.*
 14. Bykov VN, Drachev IS, Kraev SY, Maydin MA, Gubareva EA, Pigarev SE, Anisimov VN, Baldueva IA, Fedoros EI, Panchenko AV. 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. // *Int J Radiat Biol.* – 2018. – Vol. 94(2) – P. 114-123.
 15. Panchenko AV, Fedoros EI, Pigarev SE, Maydin MA, Gubareva EA, Yurova MN, Kireeva GS, Lanskih GP, Tyndyk ML, Anisimov VN. Effect of the polyphenol composition BP-C3 on haematological and intestinal indicators of 5-fluorouracil toxicity in mice. // *Exp Ther Med.* – 2018. – Vol. 15(3) – P. 3124-3132.
 16. Fedoros EI, Orlov AA, Zhrebker A, Gubareva EA, Maydin MA, Konstantinov AI, Krasnov KA, Karapetian RN, Izotova EI, Pigarev SE, Panchenko AV, Tyndyk ML, Osolodkin DI, Nikolaev EN, Perminova IV, Anisimov VN. Novel water-soluble lignin derivative BP-Cx-1: identification of components and screening of potential targets in silico and in vitro. // *Oncotarget.* – 2018. – Vol. 9(26) – P. 18578-18593.

17. Губарева Е.А., Панченко А.В., Федорос Е.И., Майдин М.А. Влияние полифенольной композиции ВР-С3 на динамику повреждений эпителия тонкой кишки мышей, вызванных 5-фторурацилом. // Вопросы онкологии – 2018. – Т. 64, №2. – С. 261-265.
18. Golubev A.G., Panchenko A.V., Anisimov V.N. Applying parametric models to survival data: tradeoffs between statistical significance, biological plausibility, and common sense. // Biogerontology – 2018. – Vol. 19(5) – P. 341-365.
19. Panchenko AV, Fedoros EI, Pigarev SE, Maydin MA, Gubareva EA, Kireeva GS, Tyndyk ML, Kuznetsova AI, Nekhaeva TL, Danilova AB, Baldueva IA, Anisimov VN. The Effect of Polyphenolic Composition ВР-С3 on the Efficacy and Hematological Toxicity of Cyclophosphamide in the Chemotherapy of Mice Bearing Soft Tissue Sarcomas Induced by Benzo[a]pyrene. // Integr Cancer Ther. – 2019. – Vol.18 – P. 1-13.
20. Панченко А.В., Тындык М.Л., Федорос Е.И., Майдин М.А., Семенов А.Л., Губарева Е.А., Голубев А.Г., Анисимов В.Н. Сравнительный анализ экспериментальных данных о влиянии различных полифенолов на продолжительность жизни и старение. // Успехи геронтологии, 2019 – Т.32, №3. – С. 325-330.

Патент

1. Анисимов В.Н., Забежинский М.А., Попович И.Г., Тындык М.Л., Аникин И.В., Егормин П.А., Юрова М.Н., Пискунова Т.С., Панченко А.В., Шипов В.П., Пигарев Е.С., Федорос Е.И. Фармакологическая геропротекторная композиция и способ ее получения. RU 2522547 C1 (опубликовано 20.07.2014).

Заключение

Диссертация «Новый класс препаратов на основе продуктов гидролизного лигнина: обоснование применения в качестве средств сопроводительной химио- и лучевой терапии злокачественных новообразований (экспериментальное исследование)» Панченко Андрея Владимировича является законченной научно-квалификационной работой и соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г №842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г №335), предъявляемым к диссертационным исследованиям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а диссертационное исследование Панченко Андрея Владимировича может быть представлено в диссертационный совет к защите по специальности: 14.01.12 – онкология (медицинские науки).

Заключение принято на расширенном заседании Научного отдела канцерогенеза и онкогеронтологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Присутствовали на заседании 31 человек.

Результаты голосования: «за» - 29 чел., «против» - 0 чел., «воздержалось» - 0 чел.

Решение принято единогласно.

Протокол № 1 от «30» сентября 2019 г.

В.н.с. научной лаборатории
химиопрофилактики рака и
онкофармакологии ФГБУ
«НМИЦ онкологии им. Н.Н.
Петрова» Минздрава России,
д.м.н., профессор



В.А. Александров