

© В.Н. Анисимов, И.В. Мизгирев, Е.И. Федорос, А.В. Панченко, Ю.Д. Вон, И.Г. Попович

Влияние применения полифенольной композиции ВР-С2 у облученных рыб *Danio rerio* на индуцированный канцерогенез печени у потомства второго поколения

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Vladimir N. Anisimov, Igor V. Mizgirev, Elena I. Fedoros, Andrey V. Panchenko, Yulia D. Von, Irina G. Popovich

Effect of BP-C2 Polyphenolic Composition in Irradiated *Danio rerio* Fish on Induced Liver Carcinogenesis in Second Generation Offspring

N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Экспериментальные исследования на млекопитающих указывают на возможный риск сохранения нарушений, вызванных облучением родителей, у потомков не только первого, но и второго поколения. В связи с этим важной задачей является поиск средств для смягчения данного эффекта.

Цель. Оценка трансгенерационного влияния полифенольного препарата ВР-С2 на формирование опухолей у рыб *Danio rerio* (зебрафиш) поколения F2, ведущих происхождение от облученных самцов.

Материалы и методы. Поколение F2 было получено при скрещивании интактной самки с самцами генерации F1, ведущими свое происхождение от самцов, подвергнутых рентгеновскому облучению в дозе 5 Гр и обработанных или необработанных в растворе препарата ВР-С2, а также от контрольных интактных самцов.

Рыбы генерации F2 в возрасте 10 мес. были подвергнуты воздействию N-диэтилнитрозоамина (100 ppm) в течение 20 дней. Эвтаназию проводили через 6 мес. после завершения экспозиции с канцерогеном; после гистологической обработки оценивали частоту опухолей печени различного типа.

Результаты. У рыб генерации F2, ведущих происхождение от облученных рыб, обнаружено увеличение частоты возникновения гепатоцеллюлярных карцином в 2,75 раза ($p = 0,0213$), опухолей в целом в 1,86 раз ($p = 0,0329$), а также злокачественных опухолей в 2,17 раз ($p = 0,0128$) по сравнению с потомками интактных рыб. Использование ВР-С2 после облучения самцов F0 приводило к снижению количества злокачественных опухолей до уровня контроля ($p = 0,7300$) и к изменению структуры опухолевой патологии: обнаружено уменьшение частоты гепатоцеллюлярных карцином, а также тенденция к увеличению частоты аденом печени и холангиокарцином по сравнению с другими группами.

Заключение. Обнаружено, что трансгенерационные последствия радиационного воздействия у рыб *Danio rerio* сохраняются у потомков облученных самцов во втором поколении. При этом использование полифенольной композиции ВР-С2 сразу после облучения рыб уменьшает тяжесть индуцированного диэтилнитрозоамином канцерогенеза печени у потомков.

Introduction. Experimental studies in mammals indicate a possible risk of inheritance of disorders caused by parental irradiation in the offspring, not only of the first but also of the second generation. Therefore, the search for means to mitigate this effect is an important task.

Aim. To evaluate the transgenerational effect of the polyphenolic composition BP-C2 on tumor formation in F2 generation of *Danio rerio* (zebrafish) originated from irradiated males.

Materials and Methods. The F2 generation was obtained by crossing an intact female with F1 generation males originating from males exposed to 5 Gy X-rays and treated or not in a solution of the BP-C2 composition, as well as from control intact males.

F2 generation fish at the age of 10 months were exposed to N-diethylnitrosamine (100 ppm) for 20 days. Euthanasia was performed 6 months after the end of exposure to the carcinogen and the frequency of different types of liver tumors was assessed after histological processing.

Results. In the F2 generation progeny of irradiated fish, the incidence of hepatocellular carcinoma increased by 2.75-fold ($p = 0.0213$), total tumors by 1.86-fold ($p = 0.0329$) and malignant tumors by 2.17-fold ($p = 0.0128$) compared with the progeny of intact fish. The use of BP-C2 in F0 males after irradiation led to a decrease in the number of malignant tumors to the control level ($p = 0.7300$) and to a change in the structure of the tumor pathology: a decrease in the incidence of hepatocellular carcinomas was observed, as well as a tendency to an increase in the incidence of liver adenomas and cholangiocarcinomas compared to the other groups.

Conclusion. It was found that transgenerational effects of radiation exposure in *Danio rerio* fish persist in the second generation offspring of irradiated males. At the same time, the use of the polyphenolic composition BP-C2 immediately after irradiation reduced the severity of DENA-induced liver carcinogenesis in the offspring.

Ключевые слова: *Danio rerio*; онкология; радиация; канцерогенез; BP-C2; полифенолы

Для цитирования: Анисимов В.Н., Мизгирев И.В., Федорос Е.И., Панченко А.В., Вон Ю.Д., Попович И.Г. Влияние применения полифенольной композиции BP-C2 у облученных рыб *Danio rerio* на индуцированный канцерогенез печени у потомства второго поколения. *Вопросы онкологии*. 2025; 71 (2): 00-00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2192

Keywords: *Danio rerio*; oncology; radiation; carcinogenesis; BP-C2; polyphenols

For Citation: Vladimir N. Anisimov, Igor V. Mizgirev, Elena I. Fedoros, Andrey V. Panchenko, Yulia D. Von, Irina G. Popovich. Effect of BP-C2 polyphenolic composition administration in irradiated *Danio rerio* fish on induced liver carcinogenesis in second generation offspring. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(2): 00-00. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2192

✉ Контакты: Федорос Елена Ивановна, elenafedoros@gmail.com

Введение

Вопрос о возможности трансгенерационной передачи повышенной чувствительности к канцерогенезу потомкам от облученных родителей вызывает пристальный интерес исследователей с конца 20 века [1–3]. При этом существуют экспериментальные данные на млекопитающих, указывающие на возможность сохранения таких эффектов как минимум у второго поколения потомков [4].

Исследования на рыбах *Danio rerio* (зебрафиш) выявили, что преконцептивное облучение самцов приводит к увеличению уровня поврежденности ДНК и содержания продуктов перекисного окисления липидов в тканях потомства поколения F1 [5], а также к снижению скорости реверсии индуцибельных опухолей печени у трансгенного Tg (fabp10:TA; TRE:xmrk; krt4:GFP) потомства F1 [6].

Ранее было показано, что для ослабления проявлений трансгенерационно передающихся нарушений у животных поколения F1 возможно использование химиопрофилактики у родителей, например, с помощью полифенольной композиции BP-C2, обладающей антигенотоксическим и антимутагенным действием [7–8]. Целью настоящего исследования являлась оценка трансгенерационного влияния полифенольного препарата BP-C2 на формирование опухолей у рыб *Danio rerio* (зебрафиш) поколения F2, полученных при скрещивании интактной самки с самцами генерации F1, ведущими свое происхождение от самцов, подвергнутых рентгеновскому облучению в дозе 5 Гр и обработанных или необработанных препаратом BP-C2, а также от контрольных интактных самцов.

Материалы и методы

Животные

При проведении исследования была использована линия рыб *Danio rerio* дикого типа, поддерживаемая в лаборатории на протяжении более 10 лет и характеризующаяся низкой частотой спонтанных опухолей. В то же время эта линия имеет высокую чувствительность к действию химических канцерогенных агентов и,

в частности, нитрозаминов, вызывающих у рыб опухоли печени различного происхождения [9].

Условия содержания

Взрослые рыбы, а также их потомство начиная с возраста около 3 нед. содержались в стандартных условиях в аквариумном комплексе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России за исключением периода экспозиции с канцерогеном N-диэтилнитрозоамином (ДЭНА). Кормление рыб производилось ежедневно, использовались гранулы сухого корма (тетрамин) и живые науплии *Artemia salina*. Рыбы содержались при температуре 28,5 °C и световом режиме 14/10 ч свет/темнота.

Личинки первые три дня содержались в 10-сантиметровых чашках Петри, а остальное время — в стеклянных стаканах из расчета 10 мл на одно животное при температуре 28,5 °C и световом режиме 14/10 ч свет/темнота и имели неограниченный доступ к стартовому корму — инфузориям *Paramecia*. После перехода на питание науплиями *Artemia* (примерный возраст — 2–3 нед.) личинок переводили на содержание в проточные системные аквариумы.

Вещества/препараты

Разведения препарата BP-C2 до рабочей концентрации 50 мг/л были выполнены из базового 2 %-ного водного раствора (производитель — ООО «Нобель», серия M220321D33) *ex tempore* для уменьшения вероятности распада препарата в водной среде. Канцероген N-нитрозодиэтиламин, ДЭНА (SIGMA-ALDRICH, Lot # 049K1613) был разведен в системной воде в концентрации 100 ppm.

Параметры облучения

14 самцов рыб дикого типа генерации F0 в возрасте 8 мес. были облучены рентгеновскими лучами в дозе 5 Гр на линейном ускорителе Novalis-TX (Varian) в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Параметры работы ускорителя: скорость выдачи дозы — 400 сГр/мин, расстояние от источника излучения — 1000 мм. Облучение проводилось в пластиковых культуральных флаконах с минимальным количеством воды.

Обработка BP-C2

В течение 60 мин после облучения взрослые самцы были разделены на две группы — облученную, подвергнутую воздействию препара-

та ВР-С2 в дозе 50 мг/л на протяжении 24 ч ($n = 7$), и облученную без воздействия ВР-С2 ($n = 7$). Затем рыбы из обеих групп были помещены в аквариумы, встроенные в проточную систему, обеспечивающую стандартные условия содержания. Группа необлученного интактного контроля, состоявшая из взрослых самцов дикого типа ($n = 7$), содержалась в аналогичных условиях. В системных аквариумах рыбы находились на протяжении 6 мес. до момента их использования в разведении.

Искусственное оплодотворение

При разведении рыб всех генераций использовалось искусственное оплодотворение. Для этого сперма от четырех самцов генерации F0 или (на следующем этапе) F1 из каждой группы помещалась на отдельное часовое стекло, содержащее 100 мкл раствора Рингера, и тщательно перемешивалась. Затем на каждое стекло добавлялась порция икры, полученная от одной и той же самки, чтобы избежать дополнительного влияния генетических различий между самками на развитие потомства. После перемешивания к смеси половых продуктов добавлялось 200 мкл воды для активации подвижности сперматозоидов. Через 5 мин яйцеклетки были перенесены в чашки Петри для дальнейшего культивирования в термостате при температуре 28 °C. Через 3 ч после оплодотворения состояние эмбрионов анализировалось под стереоскопическим микроскопом Nikon SMZ 1500 (Nikon, Japan) и неоплодотворенные яйцеклетки удалялись из культуральных чашек. Способные к развитию эмбрионы были помещены в термостат для дальнейшего культивирования. Через 54 ч была проведена оценка темпов выхода эмбрионов из яйцевых оболочек, а в возрасте 72 ч свободные от оболочек эмбрионы были изучены под стереомикроскопом на предмет наличия аномалий развития.

Обработка ДЭНА

Рыбы генерации F2, ведущие происхождение от облученных и обработанных препаратом ВР-С2 (группа 1, $n = 16$), только облученных (группа 2, $n = 14$), контрольных (группа 3, $n = 14$) самцов F1, были выращены до взрослого состояния и в возрасте 10 мес. подвергнуты воздействию канцерогена ДЭНА (100 ppm) в индивидуальных непроточных аквариумах в течение 20 дней при температуре 26 ± 1 °C. Экспозиция с канцерогеном проводилась в объеме 10 л системной воды, сменяемой еженедельно. После окончания экспозиции рыбы содержались в стандартных условиях в системных аквариумах на протяжении 6 мес. и затем были подвергнуты эвтаназии посредством помещения на 30 мин в ледяную воду.

Гистологическая обработка

После эвтаназии рыбы со вскрытой брюшной полостью помещались на 48 ч в 4 % ней-

тральный формалин, после чего под контролем стереомикроскопа в образцах отделялась печень вместе с прилегающими органами (кишечником, поджелудочной железой, селезенкой, гонадами). Полученные образцы укладывались в гистологические кассеты и хранились в 4 %-ном нейтральном формалине до начала гистологической обработки, но не более 7 дней. Парафиновые срезы толщиной 5 мкм были депарафинированы и окрашены гематоксилин-эозином по стандартной методике.

Статистическая обработка

Количество животных, включенных в исследование, было достаточно для полной регистрации изучаемых эффектов и последующей компьютерной обработки результатов.

Различия между группами оценивались в соответствии с точным критерием Фишера с использованием программного пакета GraphPad Prism 8.0.1 (GraphPad Software, LLC). Выявленные различия считали значимыми при уровне достоверности $p < 0,05$.

Результаты

Эмбриональное развитие рыб генерации F2

При анализе развивающихся эмбрионов не было выявлено каких-либо различий между группами по таким критериям, как процент оплодотворения, количество аномалий и темп выхода личинок из яйцевых оболочек.

Выживаемость рыб генерации F2 после экспозиции с ДЭНА

Субхроническая экспозиция рыб с ДЭНА на протяжении 20 дней ($n = 44$) выявила невысокую токсичность этого соединения для рыб обоего пола и не вызывала гибели во время и после экспозиции. Первые макроскопически различимые опухоли были обнаружены во всех группах примерно через 3 мес. после отмены канцерогена. Всего к моменту эвтаназии дожили все 44 рыбы поколения F2. Их распределение по группам составило 16, 14 и 14 особей в Гр. 1, Гр. 2 и Гр. 3 соответственно. На аутопсии в большинстве случаев наблюдали значительное увеличение печени. Орган имел гладкую или бугристую поверхность, в ряде случаев были видны обширные некротические изменения или кисты, заполненные прозрачным содержимым.

Гистологический анализ тканей печени

Основные результаты по частоте возникновения различных типов опухолей представлены в таблице. При гистологическом анализе в печени рыб, подвергнутых экспозиции с ДЭНА, были выявлены многочисленные опухоли, типичные для действия этого канцерогена [9–10].

Таблица. Частота опухолей различных типов, индуцированных ДЭНА у рыб поколения F2

Группы	Воздействие на F0	Кол-во F2	HCC		ChC		HCA		Всего опухолей (в том числе злокачественных)	
			сл.	%	сл.	%	сл.	%	сл.	%
1	Облучение + BP-C2	16	4 ^{##}	25	4	25	5 [#]	31	13 (8 [#])	81 (50)
2	Облучение	14	11 [*]	79	2	14	0	0	13 [*] (13 [*])	93 (93)
3	Без облучения	14	4	29	1	7	2	14	7 (6)	50 (43)

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с контролем (группа 3);

[#], ^{##} — $p < 0,05$, $p < 0,01$ по сравнению с потомками облученных рыб (группа 2), точный критерий Фишера.

Сокращения: сл. — случаев; HCC — гепатоцеллюлярная карцинома; ChC — холангиолярная карцинома; HCA — гепатоцеллюлярная аденома.

Table. Incidence of different types of tumors induced by DENA in F2 generation fish

Group	Treatment of F0	Number of F2	HCC		ChC		HCA		Total tumors (including malignant)	
			inc.	%	inc.	%	inc.	%	inc.	%
1	Irradiation + BP-C2	16	4 ^{##}	25	4	25	5 [#]	31	13 (8 [#])	81 (50)
2	Irradiation	14	11 [*]	79	2	14	0	0	13 [*] (13 [*])	93 (93)
3	Non-irradiated	14	4	29	1	7	2	14	7 (6)	50 (43)

Note: * — $p < 0.05$ vs. non-irradiated control group (3);

[#], ^{##} — $p < 0.05$, $p < 0.01$ vs. progeny of irradiated fish (group 2); Fisher's exact test.

Abbreviations: inc. — incidence; HCC — hepatocellular carcinoma; ChC — cholangiocarcinoma; HCA — hepatocellular adenoma.

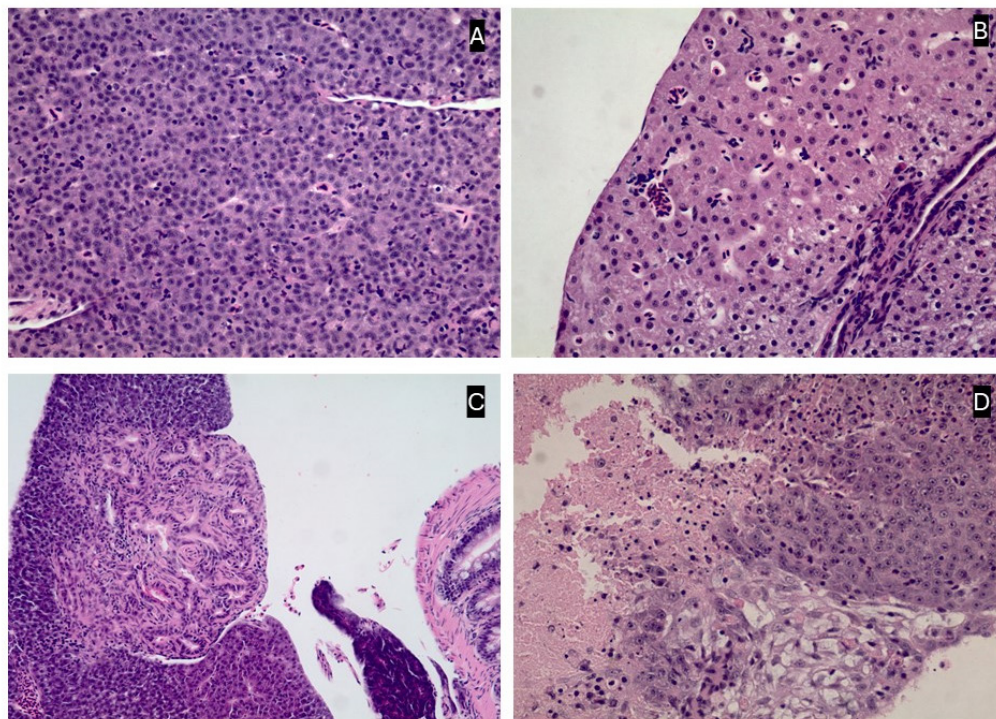


Рис. Варианты патологий печени, возникавших у рыб после экспозиции с ДЭНА.

A. Гепатоцеллюлярная карцинома, $\times 40$; B. Гепатоцеллюлярная аденома, $\times 40$; C. Холангиокарцинома, $\times 20$; D. Некроз, $\times 40$

Fig. Variants of liver pathologies induced by DENA in F2 generation fish

A. Hepatocellular carcinoma, $\times 40$; B. Hepatocellular adenoma, $\times 40$; C. Cholangiocarcinoma, $\times 20$; D. Necrosis, $\times 40$

Наиболее частыми новообразованиями были гепатоцеллюлярные карциномы (HCC) различной степени зрелости. У потомков интактных рыб (группа 3) такие опухоли встречались с частотой 25 %, тогда как у потомков облученных самцов (группа 2) частота обнаружения HCC была в три раза выше и составила 79 % ($p = 0,0213$). У рыб группы 1 (потомков, облу-

ченных и получивших препарат BP-C2 самцов) HCC обнаружены у 25 % особей, что не отличалось от показателя для контрольной группы и было ниже значения для группы 2 ($p = 0,0092$) (табл.). Эти новообразования в ряде случаев достигали большого размера, занимая практически весь объем органа, иногда инвазируя окружающие ткани. Морфологически HCC в данном

эксперименте представляли собой главным образом высоко- и умеренно дифференцированные опухоли, отличающихся от нормальной ткани более мелкими размерами клеток, интенсивной окраской цитоплазмы, округлыми, без выраженного полиморфизма, ядрами с четко обозначенными увеличенными ядрышками (рис. А). Балочная структура, характерная для нормальной печени рыб, в большинстве случаев развития НСС была полностью потеряна.

Вторыми по частоте обнаружения злокачественными опухолями были холангиокарциномы (ChC), развивающиеся из эпителия желчных протоков и имеющие типичную для этих новообразований морфологию. Холангиокарциномы формировали железистые структуры нерегулярной формы, стенки которых состояли из резко полиморфных клеток, расположенных в один или несколько слоев (рис. С). В типичном случае опухоли не образовывали крупных узлов, однако их появление нередко носило множественный характер.

Наибольшее число холангиокарцином с частотой 25 % было обнаружено в группе 1. В группах 2 и 3 частота этих новообразований составила 14 и 7 % соответственно. Тенденция к увеличению количества ChC у животных группы 1 не достигала уровня статистической значимости по сравнению с другими группами.

Доброкачественные гепатоцеллюлярные аденомы (НСА) встречались значительно реже, чем НСС, и были выявлены только у 31 % животных из группы 1 ($p = 0,0447$ vs. гр. 2) и у 14 % из группы 3. Морфологически аденомы представляли собой узлы с четкими границами, обычно состоящие из клеток нормального размера, имеющих интенсивно окрашенную эозинофильную цитоплазму и мономорфные округлые ядра. Аденомы формировали хорошо различимые трабекулярные структуры, часто разделенные продольно расположенными каналами, напоминающими кровеносные сосуды, но без клеток крови внутри (рис. В).

На некоторых препаратах, главным образом в группе 2, были обнаружены некротические участки различного размера, заполненные аморфной бесклеточной массой без признаков острого воспаления (рис. D).

В целом у 50 % рыб контрольной группы развивались опухоли, которые в 43 % случаев были представлены злокачественными вариантами. У 93 % потомков облученных рыб из группы 2 были выявлены исключительно злокачественные опухоли, что статистически значимо превышало частоту этого типа новообразований у животных из группы 1 ($p = 0,0329$) и группы 3 ($p = 0,0128$). Частота всех опухолей у животных группы 1 также была выше, чем в

контроле (81 vs 50 %, $p = 0,0502$), однако различий в частоте злокачественных опухолей, которые возникли у 50 % рыб данной группы, по сравнению с 43 % в группе 3, не наблюдалось. При этом частота развития злокачественных опухолей у рыб группы 1 была статистически значимо ниже, чем у потомков облученных и не получавших ВР-С2 животных из группы 2 ($p = 0,0169$).

Обсуждение

До настоящего времени трансгенерационной передаче чувствительности к канцерогенезу у животных второго и последующих поколений посвящено немного исследований.

В работе Nomura и соавт. (1982) описано, что при облучении рентгеновским излучением (36 504 рад, Toshiba KC-18-2A, 180 KVP, 72 рад/мин) мышей ICR поколения F0 и их спаривании через 1 нед. после облучения, наблюдали увеличение частоты доминантных мутаций, частоты морфологических аномалий и развития опухолей у поколения F1. Так, частота спонтанных аденом легкого увеличивалась на 4,7 % в случае преконцептивного облучения родителей-самцов и на 3,4 % при облучении родителей-самок. При наблюдении за поколением F2, полученным от животных F1, у которых с течением жизни развивались аденомы легкого, также фиксировали повышение частоты опухолей над фоновыми значениями; однако потомство F2, у родителей которых аденомы не развивались, не отличалось от контрольных животных [3].

Группа ученых под руководством Воробцовой И.Е. в 1993 г. опубликовала результаты исследования, в котором общее рентгеновское облучение самцов мышей SHR в дозе 4,2 Гр (установка РУМ-17, 220 kV, 15 mA, 0,5 мм Cu и 1 мм Al, $1,17 \pm 0,02$ Гр/мин) перед спариванием повысило восприимчивость потомства в двух поколениях к воздействию 12-О-тетрадеканойлфорбол-13-ацетата. Количество папиллом кожи, развивавшихся у самцов и самок F1, было выше показателей у контрольных животных на 56 и 27 % соответственно и демонстрировало лишь незначительное снижение в поколении F2, у которого получено превышение на 42 % у самцов и на 21 % у самок [11].

В нашем исследовании обработка облученных самцов рыб F0 препаратом ВР-С2 оказала статистически значимое влияние на чувствительность рыб поколения F2 (группа 1) к действию химического канцерогена ДЭНА. У рыб этой группы были выявлены те же типы опухолей, что и у потомков облученных (группа 2) и интактных (группа 3) животных. Тем не менее, частота развития НСС в группе 1 была достоверно ниже, чем

в группе 2, и соответствовала уровню интактных рыб, а частота гепатоцеллюлярных аденом имела тенденцию к повышению по сравнению с остальными группами. Этот факт позволяет сделать предположение, что трансгенерационное воздействие препарата ВР-С2 изменило соотношение гепатоцеллюлярных опухолей (карциномы + аденомы) в группе 1 в сторону снижения частоты злокачественных вариантов. В итоге данное исследование подтвердило протективный трансгенерационный эффект препарата ВР-С2, обнаруженный на других моделях [6]. С другой стороны, выявленная тенденция ($p > 0.05$) к увеличению частоты холангиокарцином у потомков облученных и обработанных препаратом ВР-С2, по сравнению с другими группами, не ясна и требует дальнейшего изучения.

Заключение

Обнаружено, что трансгенерационные последствия радиационного воздействия у рыб *Danio rerio* сохраняются во втором поколении потомков облученных самцов. При этом использование полифенольной композиции ВР-С2 сразу после облучения рыб уменьшает тяжесть индуцированного ДЭНА канцерогенеза печени у потомков.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Публикация подготовлена при поддержке Российского научного фонда (грант № 20-15-00330-П).

Funding

The publication was supported by RSF (grant No 20-15-00330-П).

Соблюдение правил биоэтики

Этические принципы обращения с лабораторными животными соблюдались в соответствии с требованиями документа «Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. СЕД 123». Протокол исследования был рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Протокол No 13 от 20.07.2023).

Compliance with the rules of bioethics

The ethical principles for the treatment of laboratory animals were followed in accordance with the requirements of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental or Other Scientific Purposes. ETS 123". The study protocol was reviewed and approved by the local Ethics Committee of the N.N. Petrov NMRC of Oncology (Protocol No. 13 dated 20.07.2023).

Участие авторов

Анисимов В.Н. — концепция, планирование эксперимента, редактирование рукописи;

Мизгирев И.В. — проведение эксперимента, подготовка рукописи;

Федорос Е.И. — статистическая обработка результатов;

Панченко А.В. — подготовка иллюстративного материала;

Вон Ю.Д. — патоморфологические исследования;

Попович И.Г. — редактирование рукописи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Vladimir N. Anisimov suggested the idea for publication, designed the experiment, and edited the manuscript.

Igor V. Mizgirev performed the experiment and drafted the manuscript.

Eltis I. Fedoros performed statistical processing of the results.

Andrey V. Panchenko prepared the figures.

Yulia D. Von performed pathomorphological studies.

Irina G. Popovich edited the manuscript.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Black D. Investigation of the possible increased incidence of cancer in West Cumbria, Report of the Independent Advisory Group. London: HMSO. 1984.
2. Charles M.W. Investigation of the possible increased incidence of cancer in West Cumbria. *J Soc Radiol Prot.* 1984; 4: 234.-DOI: 10.1088/0260-2814/4/4/407.
3. Gardner M.J., Snee M.P., Hall A.J., et al. Results of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria. *BMJ.* 1990; 300(6722): 423-429.-DOI: 10.1136/bmj.300.6722.423.
4. Nomura T. Parental exposure to X rays and chemicals induces heritable tumours and anomalies in mice. *Nature.* 1982; 296: 575-577.-DOI: 10.1038/296575a0.
5. Hurem S., Gomes T., Brede D.A., et al. Parental gamma irradiation induces reprotoxic effects accompanied by genomic instability in zebrafish (*Danio rerio*) embryos. *Environ Res.* 2017; 159: 564-578.-DOI: 10.1016/j.envres.2017.07.053
6. Анисимов В.Н., Мизгирев И.В., Панченко А.В., et al. Влияние полифенольной композиции ВР-С2 на скорость реверсии опухолей печени у трансгенного потомства облученных рыб *Danio rerio*. Вопросы онкологии. 2024; 70(2): 278-285.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-278-285. [Vladimir N. Anisimov, Igor V. Mizgirev, Andrey V. Panchenko, et al. Effect of polyphenol composition BP-C2 on the rate of liver tumor reversion of transgenic progeny of irradiated fish *Danio rerio*. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2024; 70(2): 278-285.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-278-285 (In Rus)].
7. Pigarev S.E., Panchenko A.V., Fedoros E.I., et al. Effect of polyphenolic composition BP-C2 on lung carcinogenesis induced by urethane in progeny of irradiated male BALB/c mice. *Bull Exp Biol Med.* 2023; 176(2): 205-209.-DOI: 10.1007/s10517-024-05996-2
8. Zhanataev, A.K., Anisina, E.A., Malikova, A.D., et al. Antigenotoxic activity of polyphenolic composition BP-C2 in

- mouse germ cells *in vivo*. *Bull Exp Biol Med*. 2024; 177(3): 323-327.-DOI: 10.1007/s10517-024-06182-0.
9. Худолей В.В. Использование аквариумных рыб *Danio rerio* и *Poecilia reticulata* как высокочувствительных объектов при выявлении канцерогенности химических соединений. Экспериментальная онкология. 1987; 9(5): 40-46. [Khudolei V.V. The use of the aquarium fishes *Danio rerio* and *Poecilia reticulata* as highly sensitive species for testing the carcinogenicity of chemical compounds. *Eksp Onkol*. 1987; 9(5): 40-46. (In Rus)].
10. Mizgirev I., Revskoy S. Generation of clonal zebrafish lines and transplantable hepatic tumors. *Nat Protoc*. 2010; 5: 383-394.-DOI: 10.1038/nprot.2010.8.
11. Vorobtsova I.E., Aliyakparova L.M., Anisimov V.N. Promotion of skin tumors by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate in two generations of descendants of male mice exposed to X-ray irradiation. *Mutat Res*. 1993; 287(2): 207-216.-DOI: 10.1016/0027-5107(93)90013-6.

Поступила в редакцию / Received / 25.10.2024
Прошла рецензирование / Reviewed / 24.11.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Анисимов Владимир Николаевич / Vladimir N. Anisimov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3683-861x>.
Федорос Елена Ивановна / Elena I. Fedoros / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2426-9843>.
Панченко Андрей Владимирович / Andrey V. Panchenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5346-7646>.
Вон Юлия Дюсековна / Yulia D. Von / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5161-5940>.
Мизгирев Игорь Викторович / Igor V. Mizgirev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0710-4094>.
Попович Ирина Григорьевна / Irina G. Popovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9937-025X>.

