

ПРОТОКОЛ № 22

Заседания Диссертационного совета Д001.017.01 по защите диссертаций на соискание степени кандидата наук, доктора наук на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России от 9 июля 2020 года.

ПРИСУТСТВОВАЛИ:

1. Заридзе Д.Г., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки» — заместитель председателя
2. Кадагидзе З. Г., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки» — ученый секретарь
3. Богуш Т. А., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
4. Бохян В.Ю., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
5. Бочарова О.А., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
6. Вашакмадзе Л.А., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
7. Воротников И.К., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
8. Глушанкова Н.А., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
9. Гурцевич В.Э., д.м.н., 14.01.12 «биологические науки»
10. Жордания К.И., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
11. Заботина Т.Н., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
12. Карпухин А.В., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
13. Котельников А.Г., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
14. Лихтенштейн А.В., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
15. Малихова О.А., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
16. Мудунов А.М., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
17. Петерсон С.Б., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»

ПОВЕСТКА ДНЯ:

1. Защита диссертации Фетисова Тимура Игоревича «Молекулярные механизмы действия негенотоксичных ДНК-тропных препаратов кураксина СВЛ0137 и диминазена на клетки опухолей системы крови», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

2. Заключение комиссии диссертационного совета в составе д.м.н., профессора Воротникова И.К., д.м.н. Малиховой О.А., д.м.н., профессора

Вашакмадзе Л.А. по рассмотрению диссертации Соловьевой Анастасии Степановны «Клиническое значение метода флуоресцентной лимфографии для исследования сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы cT1-3N0M0 стадий», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология, и принятию ее к защите.

3. Заключение комиссии диссертационного совета в составе д.м.н., профессора Кадагидзе З.Г., д.м.н. Бохяна В.Ю., д.б.н., профессора Бочаровой О.А. по рассмотрению диссертации Хакимовой Гулноз Голибовны «Клинико-иммунологическая характеристика рака желудка», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология, и принятию ее к защите.

4. Вопрос о переносе даты защиты диссертации Бутенко Галины Романовны «Современная цитологическая диагностика эпителиальных опухолей вилочковой железы», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология, в связи с перенесением заседаний по защитах диссертаций в рамках предупреждения распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на территории города Москвы в апреле-июне 2020 года.

I. СЛУШАЛИ:

Защиту диссертации Фетисова Тимура Игоревича «Молекулярные механизмы действия негенотоксичных ДНК-тропных препаратов кураксина СВL0137 и диминазена на клетки опухолей системы крови», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

Научный руководитель:

Кирсанов Кирилл Игоревич, кандидат биологических наук, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, НИИ канцерогенеза, отдел химического канцерогенеза, лаборатория канцерогенных веществ, заведующий.

Официальные оппоненты:

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

Григорьева Эльвира Витальевна, доктор биологических наук, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, лаборатория гликобиологии, заведующая.

дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (приволжский) федеральный университет», г. Казань в своем положительном заключении, составленном заведующей кафедрой биохимии, биотехнологии и фармакологии института фундаментальной медицины и биологии, доктором биологических наук Киямовой Р.Г. и утвержденном проректором по научной деятельности, доктором геолого-минералогических наук, профессором Нургалиевым Д.К., указала, что диссертация представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой решена актуальная задача поиска новых подходов к терапии опухолей системы крови. Работа соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы из:

федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт биологии гена Российской академии наук. Отзыв подписан старшим научным сотрудником лаборатории молекулярной генетики внутриклеточного транспорта, кандидатом биологических наук Уласовым А.В. В отзыве указано, что диссертация по своей актуальности, научной новизне, методическому уровню и полученным результатам соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт молекулярной биологии имени В.Э. Энгельгардта Российской академии наук. Отзыв составлен научным сотрудником лаборатории пролиферации клеток, кандидатом биологических наук Ильинской Г.В. В отзыве указано, что диссертация соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени И.В. Давыдовского департамента здравоохранения города Москвы». Отзыв написан ведущим научным сотрудником научно-исследовательского отдела, кандидатом биологических наук Комиссаровым А.А. В отзыве указано, что диссертация соответствует

требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

Отзывы положительные, принципиальных замечаний не имеют.

ПОСТАНОВИЛИ:

1. На основании результатов тайного голосования (из утвержденного состава диссертационного совета 25 человек присутствовало 17 человек, роздано 17 бюллетеней, осталось неиспользованных бюллетеней — 8, оказалось в урне — 17. При вскрытии урны «за» проголосовало 17, «против» нет, недействительных — нет) считать, что диссертация соответствует требованиям ВАК при Минобрнауки России, предъявляемым к диссертациям на соискание степени доктора наук и присудить Фетисову Тимуру Игоревичу ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

2. Принять заключение Диссертационного совета Д001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в соответствии с Положением ВАК при Минобрнауки России (текст заключения Диссертационного совета о научно-практической значимости диссертации Фетисова Т.И. прилагается).

II. СЛУШАЛИ:

Заключение комиссии диссертационного совета в составе д.м.н., профессора Воротникова И.К., д.м.н. Малиховой О.А., д.м.н., профессора Вашакмадзе Л.А. по рассмотрению диссертации Соловьевой Анастасии Степановны «Клиническое значение метода флуоресцентной лимфографии для исследования сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы cT1-3N0M0 стадий»,

представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология, и принятию ее к защите.

ПОСТАНОВИЛИ:

Представленная диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.12 – Онкология.

Принять к официальной защите диссертацию Соловьевой А.С. «Клиническое значение метода флуоресцентной лимфографии для исследования сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы с T1-3N0M0 стадий».

В качестве **официальных оппонентов** рекомендуются:

Зикиряходжаев Азизжон Дильшодович, доктор медицинских наук, заведующий отделением онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского института онкологии имени П. А. Герцена – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Поликарпова Светлана Борисовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

В качестве **ведущего учреждения** утвердить федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защиту диссертации запланировать на ноябрь 2020 г.

Разрешить публикацию и печать автореферата, рассылку автореферата по утвержденному списку.

III. СЛУШАЛИ:

Заключение комиссии диссертационного совета в составе д.м.н., профессора Кадагидзе З.Г., д.м.н. Бохяна В.Ю., д.б.н., профессора Бочаровой О.А. по рассмотрению диссертации Хакимовой Гулноз Голибовны «Клинико-иммунологическая характеристика рака желудка», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология, и принятию ее к защите.

ПОСТАНОВИЛИ:

Представленная диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.12 – Онкология.

Принять к официальной защите диссертацию Хакимовой Г.Г. «Клинико-иммунологическая характеристика рака желудка».

В качестве **официальных оппонентов** рекомендуются:

Титов Константин Сергеевич, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой хирургии и онкологии факультета непрерывного медицинского образования федерального государственного автономного образовательного учреждения Российский университет дружбы народов

Семиглазова Татьяна Юрьевна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая научным отделом – ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, заведующая отделением реабилитации федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

В качестве **ведущего учреждения** рекомендуется федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защиту диссертации запланировать на ноябрь 2020 г.

Разрешить публикацию и печать автореферата, рассылку автореферата по утвержденному списку.

IV. СЛУШАЛИ:

Вопрос о переносе даты защиты диссертации Бутенко Галины Романовны «Современная цитологическая диагностика эпителиальных опухолей вилочковой железы», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология, в связи с перенесением заседаний по защитах диссертаций в рамках предупреждения распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на территории города Москвы в апреле-июне 2020 года.

ПОСТАНОВИЛИ:

Перенести дату защиты диссертации Бутенко Галины Романовны «Современная цитологическая диагностика эпителиальных опухолей вилочковой железы», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология, на 24 июня 2020 года.

Заместитель председателя
диссертационного совета,
д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН

Заридзе Д.Г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
д.м.н., профессор
9 июля 2020 г.

Кадагидзе З.Г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д001.017.01 НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. БЛОХИНА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

дата защиты 9 июля 2020 г., протокол № 22

О присуждении Фетисову Тимуру Игоревичу, гражданину Российской Федерации, степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Молекулярные механизмы действия негенотоксичных ДНК-тропных препаратов кураксина CBL0137 и диминазена на клетки опухолей системы крови» в виде рукописи по специальности 14.01.12 – Онкология («медицинские науки») принята к защите 6 февраля 2020 года, протокол №3, диссертационным советом Д 001.017.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва, 115478, Каширское шоссе, д.24, Приказ о создании диссертационного совета №105/нк от 11.04.2012 г).

Соискатель Фетисов Тимур Игоревич, 1994 года рождения, в 2018 году окончил лечебный факультет федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

С 2018 года по настоящее время обучается в аспирантуре по специальности 14.01.12 – Онкология в отделе химического канцерогенеза научно-исследовательского института (НИИ) канцерогенеза федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н.Блохина» Министерства

здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России).

Диссертация выполнена в отделе химического канцерогенеза НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Научный руководитель:

Кирсанов Кирилл Игоревич, кандидат биологических наук, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, НИИ канцерогенеза, отдел химического канцерогенеза, лаборатория канцерогенных веществ, заведующий.

Официальные оппоненты:

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

Григорьева Эльвира Витальевна, доктор биологических наук, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, лаборатория гликобиологии, заведующая.

дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (приволжский) федеральный университет», г. Казань в своем положительном заключении, составленном заведующей кафедрой биохимии, биотехнологии и фармакологии института фундаментальной медицины и биологии, доктором биологических наук Киямовой Р.Г. и утвержденном проректором по научной деятельности, доктором геолого-минералогических наук, профессором Нурғалиевым Д.К., указала, что диссертация представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой решена актуальная задача поиска новых подходов к терапии опухолей системы крови. Работа соответствует требованиям «Положения о присуждении

ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

Соискатель имеет 11 научных публикаций, из них по теме диссертации — 10, из них 9 статей опубликовано в журналах, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных Фетисовым Т.И. работах. Научные публикации написаны в соавторстве, при личном вкладе соискателя не менее 75%, общий объем научных изданий составляет 6,7 печатных листа. Статьи соискателя имеют научно-теоретический и научно-практический характер. В опубликованных работах отражены основные результаты изучения противоопухолевой активности негенотоксичных ДНК-тропных молекул в отношении клеток опухолей системы крови *in vitro*, в том числе апоптозиндуцирующая активность и влияние на клеточный цикл; влияние на сигнальные пути, вовлеченные в патогенез опухолей системы крови, что открывает перспективы для дальнейших исследований методов повышения безопасности и эффективности терапии злокачественных новообразований системы крови, а также для дальнейшего поиска новых препаратов из класса негенотоксичных ДНК-тропных молекул.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Фетисов, Т.И. Противоопухолевое действие кураксина CBL0137 на моделях аденокарциномы толстой кишки / Т.И. Фетисов, Л.Р. Тилова, Е.А. Лесовая, Е.Е. Антошина, Т.Г. Горькова, Л.С. Труханова, О.В. Морозова, Е.В. Шипаева, Р.В. Иванов, А.А. Пурмаль, Г.А. Белицкий, М.Г. Якубовская, А.В. Гудков, К.В. Гурова, К.И. Кирсанов // Успехи молекулярной онкологии. – 2016. – Т.3. – №3. – С.67-72

2. Тилова, Л.Р. Молекулярно-генетические нарушения в патогенезе опухолей системы крови и соответствующие им изменения сигнальных систем клетки / Л.Р. Тилова, А.В. Савинкова, Е.М. Жидкова, О.И. Борисова, Т.И. Фетисов, К.А. Кузин, О.А. Власова, А.С. Антипова, О.Ю. Баранова, К.И. Кирсанов, Г.А. Белицкий, М.Г. Якубовская, Е.А. Лесовая // Клиническая онкогематология. – 2017. – Т. 10. – № 2. – С.235-249;

3. Nosova, Y. Enhancing the cytotoxic activity of anticancer Pt(IV) complexes by introduction of lonidamine as an axial ligand / Y. Nosova, L. Foteeva, I. Zenin, T. Fetisov, K. Kirsanov, M. Yakubovskaya, T. Antonenko, V. Tafeenko, L. Aslanov, A. Lobas, M. Gorshkov, M. Galanski, B. Keppler, A. Timerbaev, E. Milaeva, A. Nazarov // European Journal of Inorganic Chemistry. – 2017 – №12 – С. 1785-1791;

4. Фетисов, Т.И. Роль нарушений сигнального пути WNT в патогенезе лейкозов/ Т.И. Фетисов, Е.А. Лесовая, М.Г. Якубовская, К.И. Кирсанов, Г.А. Белицкий // Биохимия – 2018. – Т.83. – №12. – С. 1779 – 1790;

5. Савинкова, А.В. Варианты и перспективы перепрофилирования лекарственных препаратов для использования в терапии онкологических заболеваний / А. В. Савинкова, Е. М. Жидкова, Л. Р. Тилова, М. Д. Лаврова, Е. С. Лылова, К. А. Кузин, А. Ю. Портянникова, В. П. Максимова, А. В. Холодова, О. А. Власова, Т. И. Фетисов, К. И. Кирсанов, Г. А. Белицкий, М. Г. Якубовская, Е. А. Лесовая // Сибирский онкологический журнал. – 2018. – Т. 17. – № 3. – С.77-87;

6. Кирсанов, К.И. Влияние ДНК-тропных антиканцерогенных соединений на механизмы регуляции экспрессии генов / К.И. Кирсанов, О.А. Власова, Т.И. Фетисов, Р.Г. Зенков, Е.А. Лесовая, Г.А. Белицкий, К. Гурова, М.Г. Якубовская // Успехи молекулярной онкологии. – 2018. – Т. 5. – № 4. – С.41-63;

7. Фетисова, Т.И. Противоопухолевая активность кураксина CBL0137 на моделях острых лейкозов *in vitro* / Т.И. Фетисов, К.И. Кирсанов, А.А. Борунова, М.Н. Зацепина, Е.А. Лесовая, Т.Н. Заботина, Г.А. Белицкий, М.Г. Якубовская // Успехи молекулярной онкологии. – 2019. – Т. 6. – № 4. – С.58-68.

8. Okulova, Y.N. Antiproliferative activity of Pt(IV) complexes with

lonidamine and bexarotene ligands attached via succinate-ethylenediamine linker / Y.N. Okulova, I.V. Zenin, I.A. Shutkov, K.I. Kirsanov, O.N. Kovaleva, E.A. Lesovaya, T.I. Fetisov, E.R. Milaeva, A.A. Nazarov // *Inorganica Chimica Acta*. – 2019 – №495 – С. 119010;

9. Kirsanov, K.I. Prevention of colorectal carcinogenesis by DNA binding small molecule curaxin CBL0137 involves suppression of Wnt signaling / K.I. Kirsanov, T.I. Fetisov, E.A. Lesovaya, V.Maksimova, L.Trukhanova, E. Antoshina, T. Gor'kova, O. Morozova, A. Safina, D. Fleyshman, R. Salimov, E. Shipaeva, R. Ivanov, A. Leonov, A.A. Purmal, G.A. Belitsky, A.V. Gudkov, K.V. Gurova // *Cancer Prevention Research* – 2019. – Т. 13. – № 1. – С.53-64.

На диссертацию и автореферат поступил отзыв из:

федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт биологии гена Российской академии наук. Отзыв подписан старшим научным сотрудником лаборатории молекулярной генетики внутриклеточного транспорта, кандидатом биологических наук Уласовым А.В. В отзыве указано, что диссертация по своей актуальности, научной новизне, методическому уровню и полученным результатам соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт молекулярной биологии имени В.Э. Энгельгардта Российской академии наук. Отзыв составлен научным сотрудником лаборатории пролиферации клеток, кандидатом биологических наук Ильинской Г.В. В отзыве указано, что диссертация соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации

Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени И.В. Давыдовского департамента здравоохранения города Москвы». Отзыв написан ведущим научным сотрудником научно-исследовательского отдела, кандидатом биологических наук Комиссаровым А.А. В отзыве указано, что диссертация соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология

Отзывы положительные, принципиальных замечаний не имеют.

Обоснование выбора оппонентов и ведущей организации. Оппоненты выбраны из числа компетентных в соответствующей отрасли науки ученых, имеющих публикации в соответствующей сфере исследования и давших на это свое согласие. Ведущая организация выбрана как центр, широко известный своими достижениями в области фундаментальной онкологии и клеточной биологии, способный определить научную и практическую ценность диссертации, и имеющий ученых, являющихся безусловными специалистами по теме защищаемой диссертации, что подтверждается наличием научных трудов по рассматриваемым в диссертации проблемам.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Изучены механизмы действия негенотоксичных ДНК-тропных препаратов на клетки опухолей системы крови.

Доказано, что в отношении клеток опухолей системы крови негенотоксичные ДНК-тропные малые молекулы обладают цитотоксическим эффектом *in vitro* и противоопухолевым эффектом *in vivo*; воздействие кураксина CBL0137 на клеточные линии опухолей системы крови приводит к активации апоптоза и аресту клеточного цикла в G1-фазе; кураксин CBL0137 влияет на активность сигнальных путей WNT и Hedgehog.

Предложены перспективные направления дальнейшего исследования негенотоксичных ДНК-тропных молекул в терапии опухолей системы крови.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны положения, вносящие вклад в расширение фундаментальных представлений о противоопухолевой активности негенотоксичных ДНК-тропных молекул.

Для решения задач, поставленных в диссертационном исследовании, успешно **использованы** современные методы экспериментальной онкологии, клеточной и молекулярной биологии, а также различные функциональные тесты *in vivo* и *in vitro*.

Убедительно **изложены** доказательства того, что использование негенотоксичных ДНК-тропных малых молекул может рассматриваться как перспективный подход в терапии опухолей системы крови как в монорежиме, так и в комбинации с уже используемыми препаратами.

В данной работе **изучено** влияние негенотоксичных ДНК-тропных малых молекул на опухоли системы крови *in vitro* и *in vivo*; для ряда негенотоксичных ДНК-тропных малых молекул проведена сравнительная оценка апоптогенной активности и способности модулировать клеточный цикл в клетках опухолей системы крови; впервые изучено совместное действие кураксина CBL0137 с препаратами, используемыми в терапии опухолей системы крови.

Раскрыты механизмы противоопухолевого действия негенотоксичных ДНК-тропных малых молекул, заключающиеся в активации апоптоза, ингибировании клеточного цикла и модулированию активности сигнальных путей WNT/ β -катенин и Hedgehog. Кроме того, было установлено, что одним из механизмов действия кураксина CBL0137 является ингибирование активности белка репарации PARP1.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

Разработан алгоритм оценки противоопухолевой активности препаратов на модели острого миелоидного мышинового лейкоза WENI-3.

Определены перспективы использования полученных результатов в клинической практике, а также продемонстрирована целесообразность дальнейшего изучения возможности применения негенотоксичных ДНК-тропных малых молекул в химиотерапии пациентов с опухолями системы крови.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Работа выполнена на высоком методологическом уровне, на достаточном количестве клеточных линий, результаты получены на сертифицированном оборудовании, с адекватным использованием современных методов экспериментальной онкологии и молекулярной биологии. Все полученные данные обработаны с использованием современных методов математической статистики, продемонстрирована воспроизводимость результатов при использовании различных условий и различных модельных систем.

Теория построена на опубликованных данных о свойствах негенотоксичных ДНК-тропных малых молекул, способных нековалентно связываться с ДНК за счёт водородных, электростатических, а также Ван-дер-Ваальсовых сил. Эти молекулы, взаимодействуя с узкой бороздкой, способны модулировать активность ряда ДНК-связывающих белков, сигнальных путей, вовлеченных в генез опухолей.

Идея диссертационной работы базируется на детальном анализе результатов наиболее значимых экспериментальных и клинических исследований

негенотоксичных ДНК-тропных малых молекул. Все группы используемых в настоящее время препаратов в онкогематологической практике имеют определенные недостатки, снижающие эффективность и/или ограничивающие их применение, что актуализирует разработку новых подходов в терапии опухолей системы крови. В качестве одного из возможных новых подходов к химиотерапии опухолей системы крови можно рассматривать применение негенотоксичных ДНК-тропных малых молекул, которые не взаимодействуют с ДНК ковалентно. Ряд исследований показал эффективное терапевтическое действие негенотоксичных ДНК-тропных препаратов кураксина CBL0137 и диминазена в отношении ряда солидных опухолей, однако анализ их активности в отношении опухолей системы крови не был проведен. Таким образом, анализ эффектов кураксина CBL0137 и диминазена в отношении опухолей системы крови является актуальной задачей как для фундаментальной, так и для практической онкологии.

Установлено, что оба соединения обладают противоопухолевой активностью в отношении опухолей системы крови. При действии кураксина CBL0137 на клетки опухолей системы крови наблюдаются нарушение клеточного цикла и активация апоптоза. Кураксин CBL0137 оказывает модулирующее действие на сигнальные пути, вовлеченные в генез опухолей системы крови ОСК. Кроме того, кураксин CBL0137 потенцировал цитотоксический эффект препаратов, применяемых в терапии ОКС. Проведено сравнение результатов исследования с опубликованными данными, полученными ранее по отдельным аспектам рассматриваемой тематики. Установлено соответствие полученных автором результатов с данными, представленными в независимых источниках по отдельным аспектам работы.

В работе **использованы** современные методы экспериментальной онкологии и молекулярной биологии, включая работу с клеточными культурами, проточную цитофлуориметрию, МТТ-тест, количественная ПЦР в реальном времени, иммунохимическое окрашивание (вестерн-блоттинг) и др., современные методики обработки информации. Для определения статистической значимости различий между группами животных при анализе противоопухолевого действия

препаратов использовали критерий χ^2 Пирсона. В остальных экспериментах для определения статистической значимости выявленных различий использовали парный двухвыборочный t-тест Стьюдента для средних значений. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Личный вклад соискателя состоит в планировании всех этапов диссертационной работы, проведении анализа отечественной и зарубежной литературы по данной научной тематике, проведении экспериментальной работы, статистической обработке полученных данных. Автор самостоятельно интерпретировал полученные результаты и подготовил публикации по выполненной работе, а также представил и обсудил полученные экспериментальные данные на международных и российских научных конференциях.

Диссертационная работа Фетисова Тимура Игоревича «Молекулярные механизмы действия негеноотоксичных ДНК-тропных препаратов кураксина CBL0137 и диминазена на клетки опухолей системы крови» является самостоятельным и законченным научно-квалификационным исследованием. Совокупность сформулированных в ней научных положений можно квалифицировать как новое решение актуальной задачи в области экспериментальной и клинической онкологии.

Представленная работа соответствует всем требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология

На заседании 09 июля 2020 года диссертационный совет принял решение присудить Фетисову Тимуру Игоревичу ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 10 докторов наук по специальности 14.01.12 – Онкология «медицинские науки», из утвержденного состава диссертационного совета 25 человек, проголосовали за присуждение ученой степени – 17, против присуждения ученой степени нет, недействительных бюллетеней — нет.

Заместитель председателя

диссертационного совета,

д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН

Заридзе Д.Г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

д.м.н., профессор

Кадагидзе З.Г.

9 июля 2020 г.