

## ПРОТОКОЛ № 17

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 2 июля 2020 года.

### ПРИСУТСТВОВАЛИ:

1. Красильников М.А., д.б.н., 14.01.12 «биологические 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. Заридзе Д.Г., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
13. Карпухин А.В., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
14. Котельников А.Г., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
15. Лихтенштейн А.В., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
16. Мудунов А.М., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
17. Поляков В.Г., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»

### ПОВЕСТКА ДНЯ:

Защита диссертации Кирсанова Кирилла Игоревича «Узкобороздочные лиганды в канцерогенезе и противоопухолевой терапии», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

### І. СЛУШАЛИ:

Защиту диссертации Кирсанова Кирилла Игоревича «Узкобороздочные лиганды в канцерогенезе и противоопухолевой терапии», представленной на

соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

**Научный консультант:**

Якубовская Марианна Геннадиевна, доктор медицинских наук, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, НИИ канцерогенеза, отдел химического канцерогенеза, заведующая.

**Официальные оппоненты:**

Барлев Николай Анатольевич, доктор биологических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт цитологии Российской академии наук», лаборатория регуляции экспрессии генов, заведующий;

Бойчук Сергей Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, медико-биологический факультет, декан; кафедра общей патологии, заведующий;

Чердынцева Надежда Викторовна, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН, федеральное государственное бюджетное научное учреждение Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, НИИ онкологии, заместитель директора по научной работе; лаборатория молекулярной онкологии и иммунологии, заведующая.

дали положительные отзывы о диссертации.

**Ведущая организация** Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, в своем положительном заключении, составленном Сергеевой Натальей Сергеевной, доктором биологических наук, профессором, заведующей отделением прогноза эффективности консервативного лечения и утвержденном Костиным Андреем Александровичем, доктором медицинских наук, доцентом, членом-корреспондентом РАН, первым

заместителем генерального директора ФГБУ «НМИЦ радиологии Минздрава России, указала, что диссертация является законченным научно-квалификационным трудом, в котором сформулированы научные и практические положения, совокупность которых может быть квалифицирована как крупное научное достижение в фундаментальной онкологии. Диссертация посвящена актуальной теме, представляет интерес как в научном плане, так и в практическом здравоохранении и соответствует 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 доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

**На диссертацию и автореферат поступили отзывы из:**

федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России. Отзыв подписан ведущим научным сотрудником, доктором биологических наук, профессором Сычевой Людмилой Петровной. В отзыве указано, что диссертация отвечает всем требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (в редакции постановлений Правительства РФ 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 доктора наук, а ее автор Кирсанов К.И. заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова». Отзыв составлен доцентом кафедры химии природных соединений

химического факультета, доктором химических наук Зверевой Марией Эмильевной. В отзыве указано, что диссертация является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, которая соответствует 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 доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

научно-исследовательского института молекулярной биологии и биофизики федерального исследовательского центра «Фундаментальная и трансляционная медицина». Отзыв подписан руководителем лаборатории молекулярных механизмов канцерогенеза, доктором биологических наук, профессором Гуляевой Людмилой Федоровной. В отзыве говорится, что диссертация соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748, от 29.05.2017 г. №650, от 28.08.2017 г. №1024 и от 01.10.2018 г. №1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

федерального бюджетного учреждения науки «Федеральный научный центр гигиены имени Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора. Отзыв подписан ведущим научным сотрудником отдела генетической токсикологии Института гигиены, токсикологии пестицидов и химической безопасности, доктором биологических наук, профессором Ревазовой Юлией Анатольевной. В отзыве указано, что по своей актуальности, методическим подходам, новизне полученных результатов диссертационная работа соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской

Федерации №842 от 24.09.2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748, от 29.05.2017 г. №650, от 28.08.2017 г. №1024 и от 01.10.2018 г. №1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

Отзывы целиком положительные, замечаний нет.

#### 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 Кирсанову Кириллу Игоревичу ученую степень доктора биологических 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 Кирсанова К.И. прилагается).

Заместитель председателя  
диссертационного совета,  
д.б.н., профессор

Красильников М.А.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
д.м.н., профессор  
2 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 ДОКТОРА БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

дата защиты 2 июля 2020 г., протокол № 17

О присуждении Кирсанову Кириллу Игоревичу, гражданину Российской Федерации, степени доктора биологических наук.

Диссертация «Узкобороздочные лиганды в канцерогенезе и противоопухолевой терапии» в виде рукописи по специальности 14.01.12 – Онкология («биологические 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 Кирсанов Кирилл Игоревич, 1985 года рождения, в 2007 году окончил биологический факультет Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

В 2011 году защитил диссертацию «Индукция опухолевых клонов у личинок дрозофилы канцерогенами млекопитающих» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.12 – Онкология в диссертационном совете при Российском онкологическом научном центре имени Н.Н. Блохина РАМН. Диплом ДКН № 152339.

В настоящее время работает в должности заведующего лабораторией канцерогенных веществ отдела 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 лаборатории канцерогенных веществ отдела химического канцерогенеза НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

**Научный консультант:**

Якубовская Марианна Геннадиевна, доктор медицинских наук, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, НИИ канцерогенеза, отдел химического канцерогенеза, заведующая.

**Официальные оппоненты:**

Барлев Николай Анатольевич, доктор биологических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт цитологии Российской академии наук», лаборатория регуляции экспрессии генов, заведующий;

Бойчук Сергей Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, медико-биологический факультет, декан; кафедра общей патологии, заведующий;

Чердынцева Надежда Викторовна, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН, федеральное государственное бюджетное научное учреждение Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, НИИ онкологии, заместитель директора по научной работе; лаборатория молекулярной онкологии и иммунологии, заведующая.

дали положительные отзывы о диссертации.

**Ведущая организация** Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский

исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, в своем положительном заключении, составленном Сергеевой Натальей Сергеевной, доктором биологических наук, профессором, заведующей отделением прогноза эффективности консервативного лечения и утвержденном Костиным Андреем Александровичем, доктором медицинских наук, доцентом, членом-корреспондентом РАН, первым заместителем генерального директора ФГБУ «НМИЦ радиологии Минздрава России, указала, что диссертация является законченным научно-квалификационным трудом, в котором сформулированы научные и практические положения, совокупность которых может быть квалифицирована как крупное научное достижение в фундаментальной онкологии. Диссертация посвящена актуальной теме, представляет интерес как в научном плане, так и в практическом здравоохранении и соответствует 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 доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

Соискатель имеет 95 научных публикаций, из них по теме диссертации — 79, из них 30 статей опубликовано в журналах, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных Кирсановым К.И. работах. Научные публикации написаны в соавторстве, при личном вкладе соискателя не менее 85%, общий объем научных изданий составляет 9,8 печатных листа. Статьи соискателя имеют научно-теоретический и научно-практический характер. В опубликованных работах отражены основные выводы об исследовании малых ДНК-тропных молекул в аспекте их влияния на структуру и процессы компактизации хроматина. Продемонстрировано, что АТ-

специфические ДНК-тропные соединения способны ингибировать *in vitro* и *in vivo* ДНК-зависимую активацию фактора репарации PARP1 путем разобщения связи фермента с ДНК-активатором. В трудах исследуются механизмы эпигенетического влияния малых ДНК-тропных молекул; изложены данные исследований противоопухолевой и антиканцерогенной активности производного карбазола кураксина, показано, что эта активность связана с его противовоспалительным действием и способностью ингибировать сигнальный путь WNT; демонстрируются результаты сравнительного исследования противоопухолевой активности диминазена и олапариба, препарата-ингибитора PARP1.

**Наиболее значимые работы по теме диссертации:**

1. Kirsanov, K.I. Prevention of colorectal carcinogenesis by DNA binding small molecule curaxin CBL0137 involves suppression of Wnt signaling / K.I. Kirsanov, T. 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, M.G.Yakubovskaya // Cancer Prevention Research. – 2020. – Т. 13. – №1. – С. 53-64

2. Фетисов, 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.

3. Власова, О.А. Активация сигнального пути интерферона-альфа ресвератролом, генистеином и кверцетином / О.А. Власова, А.А. Борунова, А. Сафина, И.В. Сметанина, Е.А. Лесовая, Г.А. Белицкий, Т.Н. Заботина, К. Гурова, К.И. Кирсанов, М.Г. Якубовская // Сибирский онкологический журнал. – 2019. – Т.18. – №1. – С. 50-55.

4. Belitsky, G.A. Prevention of therapy-related malignancies in cancer survivors / G.A. Belitsky, K.I. Kirsanov, E.A. Lesovaya, M.G. Yakubovskaya // Oncotarget. – 2019. – Т.10. - №22. – С. 2114-2115.

5. 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.

6. Leonova, E. TRAIN in response to chromatin destabilization induced with anti-cancer small molecules / E. Leonova, A. Safina, E. Neshet, P. Sandlesh, R. Pratt, C. Burkhart, B. Lipchick, C. Frangou, I. Koman, J. Wang, K. Kirsanov, M. Yakubovskaya, A. Gudkov, K. Gurova // eLIFE Journal. – 2018. - №7. – e30842.

7. 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.

8. 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.

9. Safina, A. FACT is a sensor of DNA torsional stress in eukaryotic cells / A. Safina, P. Cheney, M. Pal, L. Brodsky, A. Ivanov, K. Kirsanov, E. Lesovaya, D. Naberezhnov, E. Neshet, I. Koman, D. Wang, J. Wang, M. Yakubovskaya, D. Winkler, K. Gurova // Nucleic Acids Research. – 2017. – Т.45. - №4. – С. 1925-1945.

10. 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.

11. Kirsanov, K. Minor groove binding ligands disrupt PARP-1 activation pathways / K. Kirsanov, E. Kotova, P. Makhov, K. Golovine, E. Lesovaya, V. Kolenko, M. Yakubovskaya, A. Tulin // Oncotarget. – 2014. – Т.5. - №2. – С.428-437.

12. Шалгинских, Н.А Эпигенетические эффекты узкобороздочных лигандов / Н.А. Шалгинских, К.И. Кирсанов, Е.А. Лесовая, Г.А. Белицкий, Р.А. Кац, М.Г. Якубовская // Молекулярная медицина. – 2014. – Т.3. – С.43-48.

13. Kirsanov K.I. SYBR Gold and SYBR Green II are not mutagenic in the Ames test / K.I. Kirsanov, E.A. Lesovaya, M.G. Yakubovskaya, G.A. Belitsky. // Mutation Research. – 2010. – Т.699. - №1. – С.1-4.

14. Набережнов Д.С. Сравнительный анализ влияния узкобороздочных лигандов на активацию белка PARP1 / Д.С. Набережнов, В.Ю. Глазунов, Г.А. Белицкий, М.Г. Якубовская, К.И. Кирсанов // Современные проблемы науки и образования. – 2016. - № 6. – URL: <https://www.scienceeducation.ru/ru/article/view?id=25685>

**На диссертацию и автореферат поступили отзывы из:**

федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России. Отзыв подписан ведущим научным сотрудником, доктором биологических наук, профессором Сычевой Людмилой Петровной. В отзыве указано, что диссертация отвечает всем требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (в редакции постановлений Правительства РФ 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 доктора наук, а ее автор Кирсанов К.И. заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова». Отзыв составлен доцентом кафедры химии природных соединений химического факультета, доктором химических наук Зверевой Марией Эмильевной. В отзыве указано, что диссертация является самостоятельной

законченной научно-квалификационной работой, которая соответствует 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 доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

научно-исследовательского института молекулярной биологии и биофизики федерального исследовательского центра «Фундаментальная и трансляционная медицина». Отзыв подписан руководителем лаборатории молекулярных механизмов канцерогенеза, доктором биологических наук, профессором Гуляевой Людмилой Федоровной. В отзыве говорится, что диссертация соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748, от 29.05.2017 г. №650, от 28.08.2017 г. №1024 и от 01.10.2018 г. №1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

федерального бюджетного учреждения науки «Федеральный научный центр гигиены имени Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора. Отзыв подписан ведущим научным сотрудником отдела генетической токсикологии Института гигиены, токсикологии пестицидов и химической безопасности, доктором биологических наук, профессором Ревазовой Юлией Анатольевной. В отзыве указано, что по своей актуальности, методическим подходам, новизне полученных результатов диссертационная работа соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (в редакции постановлений Правительства

Российской Федерации от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748, от 29.05.2017 г. №650, от 28.08.2017 г. №1024 и от 01.10.2018 г. №1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

Отзывы целиком положительные, замечаний нет.

**Обоснование выбора оппонентов и ведущей организации.** Оппоненты выбраны из числа компетентных в соответствующей отрасли науки ученых, имеющих публикации в данной сфере исследования и давших на это свое согласие. Ведущая организация выбрана как центр, широко известный своими достижениями в области фундаментальной онкологии, 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:

**Предложено** использование малых ДНК-тропных молекул, обладающих рядом специфических свойств, для направленной коррекции эпигенетической экспрессии генов путем модулирования активности ферментов метаболизма ДНК, её репарации, а также за счет изменений структуры хроматина. В частности, предложено использовать ДНК-тропные молекулы для увеличения чувствительности опухолевых клеток к действию химиопрепаратов, а также химиопрофилактики канцерогенеза.

**Разработана** тест-система для скрининга химических соединений на способность реактивировать экспрессию эпигенетически репрессированных генов на основе популяции клеток HeLa, несущей ретровирусный вектор с эпигенетически репрессированным репортерным геном зеленого флуоресцентного белка GFP. Проведена валидация тест-системы, показана способность клеток HeLa метаболически активировать проканцерогенные

соединения с помощью микросомных монооксигеназ.

**Предложено** для выявления генотоксического рекомбиногенного эффекта малых ДНК-тропных соединений использовать SMART-тест на линиях *Drosophila melanogaster*, позволяющих дифференцировать мутагенный и рекомбиногенный эффекты.

**Доказана** противоопухолевая и антиканцерогенная активность ряда ДНК-тропных малых молекул *in vitro* и *in vivo*. **Предложено** расширить ряд нозологических форм онкозаболеваний для проведения клинических испытаний по использованию кураксина и диминазена в комбинированной химиотерапии.

**Введены** в практику отдела химического канцерогенеза следующие методы: - анализ способности химических соединений ингибировать активность PARP1 при использовании реконструированных систем, конфокальной микроскопии и вестерн-блоттинга; - ДНК-футпринтинг с использованием ДНКазы I и олигонуклеотидов, меченых флуоресцентным красителем; - анализ влияния ДНК-тропных соединений на структуру хроматина и гистонового шаперон FACT при помощи модельных систем *in vitro* и прижизненной микроскопии; - анализ рекомбиногенной активности агентов с помощью теста на соматические мутации и рекомбинацию; препаративное окрашивание имагинальных дисков и слюнных желез *Drosophila melanogaster*; - анализ кумулятивного эпигенетического эффекта на клетках HeLaT1, - определение профиля гистоновых модификаций с помощью вестерн-блоттинга.

**Теоретическая значимость исследования** обоснована тем, что:

в диссертационной работе с применением разных подходов и методов **изучены** молекулярно-биологические свойства и механизмы действия соединений, относящихся к ДНК-тропным лигандам.

**доказано**, что узкобороздочные лиганды влияют на структуру и процессы компактизации хроматина, вызывая исключение линкерного листона N1 из хроматина и релокализацию гистонового шаперона;

**установлено**, что АТ-специфические ДНК-тропные соединения способны ингибировать *in vitro* и *in vivo* ДНК-зависимую активацию фактора репарации PARP1 путем разобщения связи фермента с ДНК-активатором;

**выявлено**, что при действии таких агентов происходит исключение PARP1 из зон конденсированного гетерохроматина, что приводит к реактивации экспрессии молчащих ретротранспозонов;

**доказано**, что, не обладая мутагенной активностью, некоторые ДНК-тропные молекулы способны проявлять бластомогенные свойства за счет активации соматической рекомбинации;

**доказано**, что популяция клеток HeLa T1 является адекватной тест-системой для скрининга химических соединений на способность реактивировать экспрессию эпигенетически репрессированных генов. При использовании данной тест-системы было **показано**, что большинство соединений, взаимодействующих с малой бороздкой ДНК, влияют на эпигенетическую регуляцию транскрипции.

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

**Разработаны и внедрены** в практическую деятельность ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и ряда научно-исследовательских институтов методики по исследованию молекулярно-биологических свойств малых ДНК-тропных молекул в плане их влияния на ДНК, хроматин, факторы репарации, эпигенетические факторы. Полученные данные способствуют совершенствованию химиотерапии онкозаболеваний и развитию химиопрофилактики рака.

**Определены** перспективы практического применения полученных результатов для увеличения эффективности терапии больных злокачественными новообразованиями.

**Созданы** научно-обоснованные практические рекомендации по изучению рекомбиногенной активности вновь синтезированных химических соединений в рамках исследования их потенциальной канцерогенной опасности.

**Представлены** предложения по направлениям дальнейших исследований, целью которых является проведение доклинических исследований эффективности исследуемых в диссертационной работе соединений и комбинаций соединений, а также введение некоторых из них в клиническую практику.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне и основывается на большом экспериментальном материале, полученном с использованием широкого диапазона методов *in vitro* и *in vivo*. Примененные методики соответствовали цели и задачам исследования.

**Разработка теории и построение идеи** настоящего исследования основывались на данных ранее проведенных исследований, показавших необходимость комплексного анализа влияния ДНК-тропных молекул на ДНК, структуру хроматина, факторы репарации и эпигенетические факторы, а также необходимость более глубокого исследования их противоопухолевого и антиканцерогенного потенциала.

На большом экспериментальном материале **показано**, что малые ДНК-тропные молекулы обладают широким спектром ДНК-опосредованной биологической активности, что позволяет рассматривать эти соединения в качестве перспективных модуляторов действия канцерогенов с целью профилактики канцерогенеза и модуляторов действия противоопухолевых препаратов с целью совершенствования противоопухолевой терапии.

**Использованы** комплексный и системный подходы с применением современных физико-химических и молекулярно-биологических методов исследования, а также моделирования процессов канцерогенеза на лабораторных животных. При исследовании ДНК-опосредованных эффектов УБЛ в качестве объекта исследования выступали реконструированные системы *in vitro*. Изучение особенностей взаимодействия узкобороздочных лигандов с ДНК проводили методом ДНК-футпринтинга, влияние УБЛ на активность белка PARP1 анализировали при помощи вестерн-блоттинга. В качестве модельных систем *in vitro* для изучения влияния ДНК-тропных соединений на структуру хроматина и

гистоновый шаперон использовали клеточные линии, несущие флуоресцентно-меченые гистоны и субъединицы белка FACT. Интегральное мутагенное, рекомбиногенное и бластомогенное действие соединений определяли при использовании теста на соматические мутации и рекомбинацию (SMART) на *Drosophila melanogaster*. Влияние узкобороздочных лигандов на локализацию PARP1 *in vivo* на *Drosophila melanogaster* изучали с помощью конфокальной микроскопии. При оценке модельной системы HeLa T1 использовали следующие методы: электрофорез нуклеиновых кислот и белков, трансфекция, вестерн-блоттинг, флуоресцентная микроскопия, проточная цитофлуориметрия. При изучении активности метаболической системы активации проканцерогенов клеточной линии HeLa T1 динамику метаболизма проканцерогенов анализировали с помощью спектрально-флуоресцентного метода по квазилинейчатым спектрам, конститутивный и индуцированный уровни экспрессии изоформ цитохрома P450 исследовали методом количественной ПЦР в реальном времени. Влияние УБЛ на интегральный уровень метилирования ДНК проводили методами метилчувствительной ПЦР и бисульфитного секвенирования. Влияние узкобороздочных лигандов на профиль гистоновых модификаций анализировали методом вестерн-блоттинга. Изучение способности кураксина CBL0137 ингибировать канцерогенное действие 1,2-диметилгидразина проводили в хроническом эксперименте *in vivo* на мышах. При изучении комбинированного действия УБЛ с противоопухолевыми препаратами использовали клеточные линии рака молочной железы, рака простаты, рака яичников, рака толстой кишки, а также рака почек. В качестве методов анализа выступали анализ способности опухолевых клеток образовывать колонии в разреженной популяции, а также метод прямого подсчета клеток. Для исследования противоопухолевого эффекта анализируемых соединений *in vivo* были использованы модели перевиваемой аденокарциномы толстой кишки и модель перевиваемой лимфомы P388. Достоверность результатов подтверждена адекватным выбором методов и использованием современных методов математической статистики; различия

между группами по каждому признаку считались статистически значимыми при значении  $p < 0,05$ .

**Личный вклад соискателя состоит** в разработке стратегии исследования и его дизайна, планировании всех этапов диссертационной работы; проведении анализа отечественной и зарубежной литературы по данной научной тематике; личном участии в разработке схем экспериментов и их выполнения; анализе и интерпретации полученных данных о молекулярно-биологических свойствах малых ДНК-тропных молекул *in vitro* и *in vivo*, представлении и обсуждении полученных данных на международных и российских научных конференциях и публикации результатов исследования.

Диссертационная работа Кирсанова Кирилла Игоревича на тему «Узкобороздочные лиганды в канцерогенезе и противоопухолевой терапии», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук, является самостоятельным и законченным научным исследованием. Совокупность сформулированных в ней научных положений можно квалифицировать как крупное достижение в развитии фундаментальной онкологии. Методологический подход, уровень и объем проведенных исследований достаточны. Научные работы, опубликованные по теме диссертации, и автореферат полностью отражают основные положения диссертационной работы.

Представленная работа Кирсанова Кирилла Игоревича 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 доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

На заседании 2 июля 2020 года диссертационный совет принял решение присудить Кирсанову Кириллу Игоревичу ученую степень доктора биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 8 докторов наук по специальности 14.01.12 – Онкология «биологические 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.б.н., профессор

Красильников М.А.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
д.м.н., профессор

Кадагидзе З.Г.

2 июля 2020 г.