

ПРОТОКОЛ № 30

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 17 октября 2019 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. Гарин А.М., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
7. Глушанкова Н.А., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
8. Гурцевич В.Э., д.м.н., 14.01.12 «биологические науки»
9. Жордания К.И., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
10. Заботина Т.Н., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
11. Заридзе Д.Г., д.м.н., 14.01.12 «медицинские 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. Любченко Л.Н., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
16. Малихова О.А., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
17. Мудунов А.М., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
18. Петерсон С.Б., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
19. Поддубный Б.К., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
20. Поляков В.Г., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»

ПОВЕСТКА ДНЯ:

1. Защита диссертации Лесовой Екатерины Андреевны «Модулирование активации глюкокортикоидного рецептора в химиотерапии гемобластозов»,

представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.01.12 – онкология;

I. СЛУШАЛИ:

Защиту диссертации Лесовой Екатерины Андреевны «Модулирование активации глюкокортикоидного рецептора в химиотерапии гемобластозов», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.01.12 – онкология

Научный руководитель:

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

Официальные оппоненты:

Боженко Владимир Константинович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел молекулярной биологии и экспериментальной терапии опухолей, заведующий.

Григорьева Эльвира Витальевна, доктор биологических наук, федеральное государственное бюджетное научное учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», лаборатория гликобиологии, ведущий научный сотрудник, исполняющая обязанности руководителя лаборатории;

Имянитов Евгений Наумович, 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 биологии опухолевого роста, заведующий; лаборатория молекулярной онкологии, заведующий

дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России), г. Казань, в своем положительном заключении, составленном Бойчуком Сергеем Васильевичем, доктором медицинских наук, профессором, деканом медико-биологического факультета, заведующим кафедрой общей патологии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России и утвержденном Созиновым Алексеем Станиславовичем, доктором медицинских наук, профессором, ректором ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, указала, что диссертация представляет собой законченную самостоятельную научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям «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, и ее автор заслуживает искомой степени доктора биологических наук по специальности 14.01.12 –онкология.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы из:

федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт цитологии Российской академии наук. Отзыв подписан заведующим лабораторией регуляции экспрессии генов, доктором биологических наук, профессором РАН Барлевым Николаем Анатольевичем. В отзыве указано, что диссертация Лесовой Е.А. посвящена актуальной теме современной онкологии, выполнена на репрезентативном материале, на высоком научно-методическом уровне, является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, соответствующей требованиям п. 9 «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, и ее автор заслуживает искомой степени доктора биологических наук по специальности 14.01.12 – онкология;

федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт биологии гена Российской академии наук (ИБГ РАН). Отзыв подписан заведующим лабораторией стабильности генома, доктором биологических наук Кантидзе Омаром Левановичем. В отзыве указано, что диссертационная работа Лесовой Е.А. на тему «Модулирование активации глюкокортикоидного рецептора в химиотерапии гемобластозов», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук, является законченной научно-квалификационной работой, которая вносит значительный вклад в развитие фундаментальной онкологии, и полностью 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 Лесовая Е.А. заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.01.12 – онкология;

федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Казанский (Приволжский) федеральный университет. Отзыв подписан заведующей кафедрой биохимии, биотехнологии и фармакологии института фундаментальной медицины и биологии, доктором биологических наук Киямовой Рамзией Галлямовной. В отзыве указано, что диссертация Лесовой Е.А. является законченной научно-квалификационной работой, в которой сформулированы научные и практические положения, совокупность которых может быть квалифицирована как крупное научное достижение в области фундаментальной онкологии. Работа выполнена на современном методическом уровне, и полностью 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 учёной 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 30 человек присутствовало 20 человек, роздано 20 бюллетеней, осталось неиспользованных бюллетеней — 10, оказалось в урне — 20. При вскрытии урны «за» проголосовало 20, «против» нет, недействительных — нет) считать, что диссертация соответствует требованиям ВАК при Минобрнауки России, предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата наук и присудить Лесовой Екатерине Андреевне 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 Лесовой Е.А. прилагается).

Заместитель председателя

диссертационного совета,

д.б.н., профессор

Красильников М.А.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

д.м.н., профессор

Кадагидзе З.Г.

17 октября 2019 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 17 октября 2019 г., протокол № 30

О присуждении Лесовой Екатерине Андреевна, гражданину Российской Федерации, степени доктора биологических наук.

Диссертация «Модулирование активации глюкокортикоидного рецептора в химиотерапии гемобластозов» в виде рукописи по специальности 14.01.12 – онкология принята к защите 30 мая 2019 года, протокол №18, диссертационным советом Д001.017.01 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 Лесовая Екатерина Андреевна, 1984 года рождения, в 2008 году окончила Московскую государственную академию тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова по специальности «Химическая технология и биотехнология».

В 2011 году защитила диссертацию «Избирательная активация транс-репрессорной функции глюкокортикоидного рецептора в клетках гемобластозов» на соискание 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 № 162713.

С 2014 года работает в должности старшего научного сотрудника группы природных канцерогенов отдела химического 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:

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

Официальные оппоненты:

Боженко Владимир Константинович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел молекулярной биологии и экспериментальной терапии опухолей, заведующий.

Григорьева Эльвира Витальевна, доктор биологических наук, федеральное государственное бюджетное научное учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», лаборатория гликобиологии, ведущий научный сотрудник, исполняющая обязанности руководителя лаборатории;

Имянитов Евгений Наумович, 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 биологии опухолевого роста, заведующий; лаборатория молекулярной онкологии, заведующий

дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный

медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России), г. Казань, в своем положительном заключении, составленном Бойчуком Сергеем Васильевичем, доктором медицинских наук, профессором, деканом медико-биологического факультета, заведующим кафедрой общей патологии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России и утвержденном Созиновым Алексеем Станиславовичем, доктором медицинских наук, профессором, ректором ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, указала, что диссертация представляет собой законченную самостоятельную научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям «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, и ее автор заслуживает искомой степени доктора биологических наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Соискатель имеет 98 научных публикаций, из них по теме диссертации — 76, из них 23 статьи опубликовано в журналах, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Тилова, Л.Р. Синтез нового селективного агониста глюкокортикоидного рецептора, и оценка его противоопухолевой активности на моделях гемобластозов *in vitro* / Л.Р. Тилова, А.В. Савинкова, А.К. Бочаров, К.А. Кузин, О.И. Борисова, Е.М. Жидкова, К.И. Кирсанов, Г.А. Белицкий, М.Г. Якубовская, Л.В. Яминова, В.З. Ширинян, Е.А. Лесовая. // Современные проблемы науки и образования. – 2016.- №6-. – С.110.

2. Тилова, Л.Р. Молекулярно-генетические нарушения, лежащие в основе гемобластозов, и соответствующие им изменения сигнальных систем клетки / Л.Р. Тилова, Е.М. Жидкова, А.В. Савинкова, О.И. Борисова, 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. - №2— С. 235-247.

3. Савинкова, А.В. Противоопухолевый эффект оптических изомеров СрдА *in vitro* на модели острого лимфобластного лейкоза / А.В. Савинкова, Л.Р. Тилова, О.И. Борисова, Е.М. Жидкова, К.А. Кузин, К.И. Кирсанов, Г.А. Белицкий, М.Г. Якубовская, Е.А. Лесовая // Российский биотерапевтический журнал – 2017. -№1 — С. 61-69.

4. Жидкова, Е.М. Сравнительный анализ биологических эффектов селективного агониста глюкокортикоидного рецептора СрдА на клеточные линии рака молочной железы различных молекулярных подтипов / Е.М. Жидкова, К.А. Кузин, Л.Р. Тилова, А.В. Савинкова, О.И. Борисова, М.Д. Лаврова, В.П. Максимова, К.И. Кирсанов, М.Г. Якубовская, Е.А. Лесовая // Сибирский онкологический журнал — 2017. - Т. 16 – №6– С. 41–46.

5. Lesovaya, E. Rapamycin modulates the glucocorticoid receptor functions, blocks atrophogene REDD1 expression, and protects skin against steroid-induced atrophy / E. Lesovaya, S. Agarwal, B. Readhead, E. Vinokour, G. Baida, P. Bhalla, K. Kirsanov, M. Yakubovskaya, L.C. Plataniias, J.T. Dudley, I. Budunova // J Invest Dermatol. – 2018. – V. 138 – N 9– P. 1935-1944.

6. 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. – Том 17 - №3 – С. 77–87.

7. Lesovaya, E. Discovery of Compound A – a selective activator of the glucocorticoid receptor with anti-inflammatory and anti-cancer activity / E. Lesovaya, A. Yemelyanov, A.C. Swart, G. Haegeman, P. Swart, I. Budunova // Oncotarget – 2015. – V. 6. – N 31. – P. 30730-44.

8. Lesovaya, E. Effect of Rapatar on experimentally induced benign prostate hyperplasia in rats / E. Lesovaya, K. Kirsanov, E. Antoshina, L. Trukhanova, T. Gorkova, E. Shipaeva, R. Salimov, E. Andrianova, G. Belitsky, M. Blagosklonny, M.

Yakubovskaya, O. Chernova // *Oncotarget*. – 2015. – V. 6 – N 12– P. 9718-27.

9. Baida, G. REDD1 functions at the crossroads between the therapeutic and adverse effects of topical glucocorticoids / G. Baida, P. Bhalla, K. Kirsanov, E. Lesovaya, M. Yakubovskaya, K. Yuen, S. Guo, O. Volpert, R.M. Lavker, B. Readhead, J. Dudley, I. Budunova // *EMBO Molecular Medicine*. – 2014. – V. 7. – N. 1.– P. 42-58.

10. Lesovaya, E. Combination of a selective activator of the glucocorticoid receptor Compound A with a proteasome inhibitor as a novel strategy for chemotherapy of hematologic malignancies / E. Lesovaya, A. Yemelyanov, K. Kirsanov, A. Popa, G. Belitsky, M. Yakubovskaya, L. Gordon, S. Rosen, I. Budunova // *Cell Cycle*. – 2013. – V. 12. – N 1. – P. 133–144.

11. Лесовая, Е.А. Новые лиганды глюкокортикоидного рецептора: модифицированные стероиды и нестероидные селективные агонисты / Е.А. Лесовая, К.И. Кирсанов, Г.А. Белицкий, И.В. Будунова, М.Г. Якубовская // *Технология живых систем*. – 2012.– №9 – С. 27-32.

12. Лесовая, Е.А. Противоопухолевое действие нестероидного лиганда глюкокортикоидного рецептора, SpdA, на клетки линий Т-клеточного лейкоза / Е.А. Лесовая, А.Ю. Емельянов, К.И. Кирсанов, М.Г. Якубовская, И.В. Будунова // *Биохимия (Москва)* – 2011. – Том 76. – №11. – С. 1242-52.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт цитологии Российской академии наук. Отзыв подписан заведующим лабораторией регуляции экспрессии генов, доктором биологических наук, профессором РАН Барлевым Николаем Анатольевичем. В отзыве указано, что диссертация Лесовой Е.А. посвящена актуальной теме современной онкологии, выполнена на репрезентативном материале, на высоком научно-методическом уровне, является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, соответствующей требованиям п. 9 «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, и ее автор заслуживает искомой степени доктора биологических наук по специальности 14.01.12 – онкология;

федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт биологии гена Российской академии наук. Отзыв подписан заведующим лабораторией стабильности генома, доктором биологических наук Кантидзе Омаром Левановичем. В отзыве указано, что диссертационная работа Лесовой Е.А. на тему «Модулирование активации глюкокортикоидного рецептора в химиотерапии гемобластозов», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук, является законченной научно-квалификационной работой, которая вносит значительный вклад в развитие фундаментальной онкологии, и полностью 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 Лесовая Е.А. заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.01.12 – онкология;

федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Казанский (Приволжский) федеральный университет. Отзыв подписан заведующей кафедрой биохимии, биотехнологии и фармакологии института фундаментальной медицины и биологии, доктором биологических наук Киямовой Рамзией Галлямовной. В отзыве указано, что диссертация Лесовой Е.А. является законченной научно-квалификационной работой, в которой сформулированы научные и практические положения, совокупность которых может быть квалифицирована как крупное научное достижение в области фундаментальной онкологии. Работа выполнена на

современном методическом уровне, и полностью 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 учёной 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 соответствующей 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.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработаны два независимых подхода к селективному модулированию функциональной активности глюкокортикоидного рецептора: получение селективных агонистов глюкокортикоидного рецептора и ингибирование экспрессии гена *REDD1*. Так, разработаны подходы к получению и оценке биологической активности более стабильных аналогов *SpdA*, а также отдельных энантиомеров данной молекулы. Данные соединения потенциально могут быть применимы для более эффективной и безопасной химиотерапии новообразований кроветворной системы. Также разработана схема поиска и исследования влияния ингибиторов экспрессии гена *REDD1* на терапевтические и побочные эффекты глюкокортикоидов.

Предложено рекомендовать для дальнейших доклинических исследований эффективности и безопасности при терапии злокачественных новообразований кроветворной системы новое химическое соединение *SpdA-03*, которое является

более стабильным производным селективного агониста глюкокортикоидного рецептора CpдA, проявляющим наиболее выраженную способность избирательно активировать транс-репрессию глюкокортикоидного рецептора и противоопухолевый эффект *in vitro* и *in vivo*, а также комбинации глюкокортикоидов и наиболее эффективного ингибитора экспрессии REDD1, иммуносупрессора рапамицина.

Доказана эффективность двух подходов к модулированию активности глюкокортикоидного рецептора, основанных на использовании селективных агонистов глюкокортикоидного рецептора и на ингибировании экспрессии гена *REDD1*.

Введены в практику отдела химического канцерогенеза следующие методы:

- метод поляризации флуоресценции с использованием флуоресцентно меченого лиганда для оценки конкурентного связывания рецептора с потенциальным лигандом;

- методы оценки терапевтических и побочных эффектов глюкокортикоидов при системном и местном применении *in vivo*, в частности, глюкокортикоид-индуцированных атрофии кожного покрова и остеопороза;

- методы биоинформатического скрининга баз данных профилей экспрессии генов после воздействия лекарственных препаратов по заданному параметру.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

в диссертационной работе с применением разных подходов и методов **изучены** биологические свойства и механизм действия новых химических производных и энантиомеров селективного агониста глюкокортикоидного рецептора CpдA и их применение для избирательного запуска транс-репрессорных механизмов глюкокортикоидного рецептора.

доказано, что лекарственные препараты, ингибирующие глюкокортикоид-индуцированную экспрессию гена *REDD1*, способны модулировать функциональную активность рецептора, в частности, снижать активность транслокации глюкокортикоидного рецептора в ядро и степень его

фосфорилирования, а также ингибировать запуск транс-активации при сохранении или усилении транс-репрессорной функции.

На большом экспериментальном материале **предложены** подходы к селективной активации транс-репрессорной функции глюкокортикоидного рецептора.

Установлено, что использование соединений класса селективных агонистов глюкокортикоидного рецептора и их комбинаций с ингибиторами убиквитин-протеасомной системы, а также использование комбинаций глюкокортикоидов с лекарственными препаратами, способными ингибировать глюкокортикоид-индуцированную экспрессию гена *REDD1*, увеличивает эффективность противоопухолевого действия по сравнению со стандартными глюкокортикоидами на моделях *in vitro* и *in vivo*, а также снижает степень индукции экспрессии генов, опосредующих побочные эффекты данных стероидных гормонов, и подавляет степень развития глюкокортикоид-опосредованной атрофии костной ткани и кожного покрова.

Определено, что наиболее эффективными соединениями/комбинациями соединений для селективного модулирования функциональной активности глюкокортикоидного рецептора являются соединение класса селективных агонистов глюкокортикоидного рецептора CpдA и его комбинация с ингибитором протеасом бортезомибом, химическое производное CpдA, CpдA-03, а также комбинация иммуносупрессора рапамицина, наиболее эффективного ингибитора экспрессии гена *REDD1*, с глюкокортикоидами дексаметазоном, преднизолоном, флуоцинолона ацетонидом и клобетазола пропионатом.

С целью достижения наиболее эффективного запуска механизма транс-репрессии и подавления индукции механизма транс-активации **разработаны** оптимальные протоколы применения всех исследуемых в работе соединений и комбинаций соединений *in vitro* и *in vivo*.

Выявлено, что R- и S-энантиомеры хирального соединения CpдA, являются селективными агонистами GR, действующими преимущественно по механизму активации транс-репрессии, причем их противоопухолевые и проапоптотические

эффекты, а также влияние на транс-репрессию и транс-активацию сопоставимы с действием рацемической смеси. Выявлено, что загрузка CpдА в наночастицы золота из липопротеинов высокой плотности не увеличивает стабильность данной молекулы в водных растворах, а также не повышает цитотоксический эффект *in vitro*.

Изложены убедительные данные о том, что применение селективных агонистов глюкокортикоидного рецептора индивидуально или в комбинации с противоопухолевыми препаратами класса ингибиторов убиквитин-протеасомной системы, а также применение комбинаций глюкокортикоидов с ингибиторами экспрессии гена REDD1, не снижает эффективность противоопухолевой терапии гемобластозов и в то же время повышает ее безопасность, поскольку были получены данные о подавлении развития глюкокортикоид-опосредованных побочных эффектов.

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

Разработан и внедрен в практическую деятельность ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и ряда научно-исследовательских институтов ряд методик по исследованию подходов к модулированию активности глюкокортикоидного рецептора и повышению эффективности и безопасности терапии злокачественных новообразований кроветворной системы с использованием селективных агонистов глюкокортикоидного рецептора или ингибиторов экспрессии гена *REDD1*.

Определены перспективы практического применения полученных результатов для оптимизации лечения больных злокачественными новообразованиями кроветворной системы.

Созданы научно-обоснованные практические рекомендации по разработке и исследованию биологической активности новых селективных агонистов глюкокортикоидного рецептора и их комбинаций с противоопухолевыми препаратами других классов, а также комбинаций стандартных

глюкокортикоидов с препаратами, способными ингибировать экспрессию гена *REDD1*.

Представлены предложения по направлениям дальнейших исследований, целью которых является проведение доклинических исследований безопасности и эффективности исследуемых в диссертационной работе соединений и комбинаций соединений, а также введение ряда 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 основывалось на данных ранее проведенных исследований, показавших необходимость повышения эффективности и безопасности терапии злокачественных новообразований кроветворной системы с использованием глюкокортикоидов, поскольку побочные эффекты, развивающиеся при длительном применении глюкокортикоидов, значительно ухудшают качество жизни пациентов даже при благоприятном исходе лечения.

Установлено, что предлагаемая соискателем стратегия разработки более безопасной и эффективной терапии гемобластозов с использованием глюкокортикоидов имеет преимущества по сравнению со стандартными подходами, поскольку в перспективе позволяет: 1. Улучшить качество жизни пациентов, получавших длительную терапию с применением глюкокортикоидов, за счет снижения развития побочных эффектов глюкокортикоидов при использовании селективных агонистов глюкокортикоидного рецептора или комбинации глюкокортикоидов с ингибиторами экспрессии гена *REDD1*; 2. Повысить эффективность терапии гемобластозов за счет использования комбинаций глюкокортикоидов и их аналогов с ингибиторами убиквитин-протеасомной системы или ингибиторами экспрессии гена *REDD1*.

Использованы комплексный и системный подходы с применением

современных физико-химических и молекулярно биологических методов исследования. В качестве модельной системы *in vitro* в представленной работе были использованы клетки линии Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза СЕМ и В-клеточной мантийноклеточной лимфомы Granta, а также сублинии данных клеток с подавленной с помощью короткой шпилечной РНК к гену GR экспрессией рецептора. Для получения лентивирусов использовали клетки эпителия почки человека НЕК293-Т, для моделирования воздействия GC на кожный покров *in vitro* использовали иммортализованные кератиноциты человека HaCaT. В качестве модельных систем *ex vivo* использовали первичные моноциты, выделенные из образцов крови пациентов НИИ детской онкологии и гематологии и НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Для моделирования системных и локальных побочных эффектов глюкокортикоидов *in vivo* использовали модели воспаления на ушах, глюкокортикоид-индуцированной атрофии кожного покрова, глюкокортикоид-индуцированного остеопороза. Для исследования противоопухолевого эффекта анализируемых соединений *in vivo* были использованы модели перевиваемой лимфомы P388 у мышей и ксенографтов лимфомы у бестимусных мышей. Методическая база данной работы включала в себя такие молекулярно-биологические методы как: трансдукция лентивирусных конструкций, определение антипролиферативного и цитотоксического эффектов с помощью прямого подсчета клеток, МТТ- и МТС-тестов на цитотоксичность, полимеразная цепная реакция, Вестерн-блоттинг, люциферазный репортерный анализ, проточная цитофлуориметрия, гистология и иммуногистохимия, анализ профилей экспрессии генов с помощью ДНК-микрочипов и др. Синтез энантиомеров CpдА проводили на химическом факультете МГУ им. М.В. Ломоносова. Синтез химических производных CpдА проводили в Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского. Получение наночастиц проводили в лаборатории Ш. Тэкстона, университет Норсвестерн, Чикаго, США. Биоинформатический скрининг проводили в лаборатории Дж.Т. Дадли, госпиталь Маунт-Синай, Нью-Йорк, США. 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 планировании всех этапов диссертационной работы; проведении анализа отечественной и зарубежной литературы по данной научной тематике; личном участии в разработке схем экспериментов и их выполнении; получении, анализе и интерпретации данных влияния всех исследуемых соединений и комбинаций соединений на функциональную активность глюкокортикоидного рецептора *in vitro* и *in vivo*; апробации, внедрении и публикации результатов исследования.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, основной идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов. Сформулированные соискателем практические рекомендации свидетельствуют о достижении основной цели проведенного исследования, которой являлось разработка подходов к избирательной активации глюкокортикоидного рецептора *in vitro* и *in vivo*, и определение возможностей использования селективного модулирования функциональной активности рецептора для оптимизации химиотерапии гемобластозов.

Выводы диссертационного совета

Диссертационная работа Лесовой Екатерины Андреевны «Модулирование активации глюкокортикоидного рецептора в химиотерапии гемобластозов», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук, является самостоятельным и законченным научно-квалификационным 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 Лесовой Екатерины Андреевны 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.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 8 докторов наук по специальности 14.01.12 – онкология «биологические науки», из утвержденного состава диссертационного совета 30 человек, проголосовали за присуждение ученой степени – 20, 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.

17 октября 2019 г.