

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.241.02, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ПИТАНИЯ, БИОТЕХНОЛОГИИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПИЩИ МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЁНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 15.05.2023 г. № 17

О присуждении **Кучуру Олегу Александровичу**, гражданину РФ, учёной степени кандидата биологических наук.

Диссертация на тему «Механизмы усиления гибели р53-положительных опухолевых клеток при комбинировании ионизирующего излучения и ингибиторов CDK8/19-зависимого перепрограммирования транскрипции» по специальности 1.5.4 – «Биохимия» принята к защите 9 февраля 2023 г., протокол №8, диссертационным советом 24.1.241.02, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи (ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»), 109240, г. Москва, Устьинский проезд, 2/14. Создание диссертационного совета утверждено приказом Минобрнауки России от 21 ноября 2022 г. №1531/нк.

Соискатель – **Кучур Олег Александрович**, 1994 года рождения. В 2018 году окончил биологический факультет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» по специальности «Биология» с присвоением квалификации «Магистр». В 2019 г соискатель поступил и в 2022 году окончил очную аспирантуру при Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Нацио-

нальный исследовательский университет ИТМО» по направлению 06.06.01 «Биологические науки». По окончании аспирантуры присвоена квалификация «Исследователь. Преподаватель-исследователь». В настоящее время Кучур Олег Александрович работает младшим научным сотрудником в Химико-биологическом кластере Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский университет ИТМО».

Диссертация на соискание ученой степени кандидата наук выполнена в Химико-биологическом кластере Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский университет ИТМО».

**Научный руководитель:**

Штиль Александр Альбертович, доктор медицинских наук (специальность 14.01.12 «Онкология»), заведующий лабораторией механизмов гибели опухолевых клеток НИИ канцерогенеза Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Официальные оппоненты:**

**Шаройко Владимир Владимирович** – PhD, доктор биологических наук (специальность 03.01.04 «Биохимия»), доцент (специальность 1.4.16 «Медицинская химия»), профессор кафедры общей и биоорганической химии, ведущий научный сотрудник лаборатории биомедицинского материаловедения научно-образовательного института биомедицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Калинина Елена Валентиновна** – доктор биологических наук (специальность 03.00.04 «Биохимия»), профессор, профессор кафедры биохимии

имени академика Т.Т. Березова Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования РФ.

**дали положительные отзывы на диссертацию.**

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В. Н. Ореховича» (ИБМХ) в своём положительном отзыве, подписанном кандидатом биологических наук, ведущим научным сотрудником лаборатории биосинтеза белков ИБМХ **Морозевич Галиной Евгеньевной** и доктором биологических наук, заведующим лабораторией медицинской биотехнологии ИБМХ **Ждановым Дмитрием Дмитриевичем**, указала, что диссертационная работа Кучура Олега Александровича на тему «Механизмы усиления гибели p53-положительных опухолевых клеток при комбинировании ионизирующего излучения и ингибиторов CDK8/19-зависимого перепрограммирования транскрипции», представленная на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4 – «Биохимия», является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение научной задачи по установлению механизмов повышения эффективности гибели опухолевых клеток человека в зависимости от статуса p53 и функционирования механизма перепрограммирования транскрипции, имеющей значение для развития биохимии. По актуальности темы, объёму проведенных исследований и полученным результатам диссертация Кучура О.А. полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства от №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 01 октября 2018 г. №1168 с изменениями от 20 марта 2021 г. №426 и от 26 сентября 2022

г. №1690), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4 – «Биохимия».

По теме диссертационной работы Кучуром Олегом Александровичем опубликовано 11 научных работ общим объемом 6,38 печатных листа, из которых 3 – статьи в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, рекомендованный Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации и индексируемых в международных базах данных Scopus и Web of Science, 7 – тезисов, опубликованных в материалах российских и международных конференций и 1 – патент РФ. Статьи опубликованы в журналах «Цитология», «Acta Naturae», «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины».

#### **Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:**

1. Кучур О.А., Кучур П.Д., Кузьмина Д.О., Завирский А.В., Штиль А.А. Дифференциальная регуляция BBS3/PUMA и PMAIP1/Noxa при ионизирующем излучении: роль p53 // Цитология. – 2021. - Т.63, №4. - С. 363-372. DOI: 10.31857/S0041377121040039.

2. Кучур О.А., Кузьмина Д.О., Духинова М.С., Штиль А.А. Белки семейства p53 в ответе опухолевых клеток на ионизирующее излучение: развитие проблемы // Acta Naturae. – 2021. - Т.13, №3. - С. 65-76. DOI: 10.32607/actanaturae.11247.

3. Кучур О.А., Завирский А.В., Штиль А.А. Перепрограммирование транскрипции в регуляции выживания опухолевых клеток при ионизирующем излучении: роль p53 // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2022. - Т.174, №11. - С. 621-627. DOI: 10.47056/0365-9615-2022-174-11-621-627.

**На диссертацию и автореферат поступило 5 отзывов от:**

1. **Абилева Серикбай Каримовича**, доктора биологических наук, профессора, главного научного сотрудника группы мутагенеза и репараций Федерального государственного учреждения науки Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук;
2. **Корнеенко Татьяны Васильевны**, кандидата биологических наук, научного сотрудника лаборатории мембранных и биоэнергетических систем Отдела функционирования живых систем Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук;
3. **Астрелиной Татьяны Алексеевны**, доктора медицинских наук, профессора, руководителя Центра биомедицинских и аддитивных технологий, заведующего кафедрой регенеративной медицины, гематологии, молекулярной цитогенетики с курсом педиатрии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна»;
4. **Лебедева Тимофея Дмитриевича**, кандидата биологических наук, старшего научного сотрудника лаборатории клеточных основ развития злокачественных заболеваний государственного бюджетного учреждения науки Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта Российской академии наук;
5. **Фролова Бориса Александровича**, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Все поступившие отзывы положительные. В отзывах Корнеевко Т.В. и Лебедева Г.Д. имеются вопросы дискуссионного характера.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что они являются ведущими специалистами, имеющими публикации в области биохимии.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

Автором **впервые** выявлен феномен регуляции выживания опухолевых клеток человека, подвергнутых воздействию терапевтических доз ионизирующего излучения, в зависимости от статуса p53 (интактный или нефункционирующий) и активности циклинзависимых протеинкиназ 8/19 (CDK8/19).

**Впервые** установлен механизм повышения гибели облученных клеток с интактным p53 при ингибировании CDK8/19: предотвращение индукции гена TP53. Ингибирование CDK8/19 в облученных клетках с интактным p53 функционально сходно с нокаутом гена TP53.

**Впервые** выявлены механизмы регуляции p53-зависимых событий через ядерный фактор NFκB при ингибировании CDK8/19 и определены белки-партнеры p53, чувствительные и не чувствительные к ингибиторам CDK8/19.

**Впервые** показана возможность повысить эффективность лучевого воздействия его комбинированием с нетоксичными ингибиторами CDK8/19.

**Теоретическая значимость исследования обоснована** важностью для биохимии и онкологии установления молекулярных механизмов регуляции экспрессии генов эукариот в ответ на стрессовые воздействия, такие как ионизирующее излучение и цитостатические препараты. Выявление связи транскрипционного фактора p53 и циклинзависимых протеинкиназ 8/19 - модуляторов перепрограммирования транскрипции - имеет общебиологическое значение.

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

снижение активации p53 нетоксичными ингибиторами CDK8/19 может найти применение в онкологической практике для повышения чувствительности p53-положительных опухолевых клеток к ионизирующему излучению. По результатам исследований получен патент РФ на изобретение № 2777869 С2 «Способ усиления гибели опухолевых клеток при комбинации ионизирующего излучения и ингибитора CDK».

**Оценка достоверности результатов исследования выявила, что в** ходе экспериментов использовались современные средства и методики проведения исследования, адекватные его целям и задачам. В обзоре, предшествующем научному исследованию, проанализировано 243 источника литературы. В ходе работы получен значительный объём экспериментальных данных. Адекватность полученных результатов базируется на количественном статистическом анализе данных, который проводили с использованием программ GraphPad Prism 7.0: одно- и двухпараметрический ANOVA тест, *t*-критерий Стьюдента.

#### **Личный вклад соискателя**

Все описанные в работе экспериментальные процедуры, за исключением опытов по воздействию радиации на клетки, были проведены автором лично. Эксперименты с радиотерапевтической установкой РУМ-17 были проведены на кафедре военной токсикологии и медицинской защиты Военно-медицинской Академии им. С.М. Кирова. Лично автором подготовлены основные публикации по выполненной работе, либо он принимал участие в их написании, основные результаты опубликованы в рецензируемых научных журналах по профилю специальности «Биохимия». Результаты исследований подвергнуты статистической обработке, оформлению и описанию лично автором.

**Диссертационный совет отмечает,** что диссертация Кучура О.А. рассматривает основные вопросы поставленной научной проблемы по установлению механизмов гибели опухолевых клеток с различным статусом p53 в условиях воздействия ионизирующего излучения и ингибирования CDK8/19. Выявлены особенности регуляции p53-зависимых ответов в облученных клетках при инактивации CDK8/19, а также выявлена возможность снижения эффективных доз облучения при ингибировании CDK8/19 в опухолях с интактным p53.

Диссертация является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны положения, имеющие значение для лучевой и химиотерапии онкологических заболеваний. Так, низкомолекулярные селективные ингибиторы CDK8/19 повышают гибель клеток колоректального рака человека с интактным p53 в ответ на ионизирующее излучение. Показано, что селективные ингибиторы перепрограммирования транскрипции перспективны как компоненты сочетанных режимов терапии p53-зависимых опухолей.

Диссертация Кучура Олега Александровича «Механизмы усиления гибели p53-положительных опухолевых клеток при комбинировании ионизирующего излучения и ингибиторов CDK8/19-зависимого перепрограммирования транскрипции» по специальности 1.5.4. – «Биохимия» соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства от №842 от 24 сентября 2013 г. (в действующей редакции). В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем учёной степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 15 мая 2023 г Диссертационный совет принял решение присудить Кучуру О.А. ученую степень кандидата биологических наук по специальности 1.5.4- Биохимия.



При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 26 человек, из них 4 доктора биологических наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 31 человека, входящего в состав совета, проголосовали: за – 26, против – 0, недействительных бюллетеней – 0.

Председатель

Диссертационного Совета 24.1.241.02  
академик РАН, профессор, д.м.н.



Никитюк Д.Б.

Ученый секретарь

Диссертационного Совета 24.1.241.02, к.б.н.

Шумакова А.А.

Дата оформления заключения: «15» мая 2023 г.