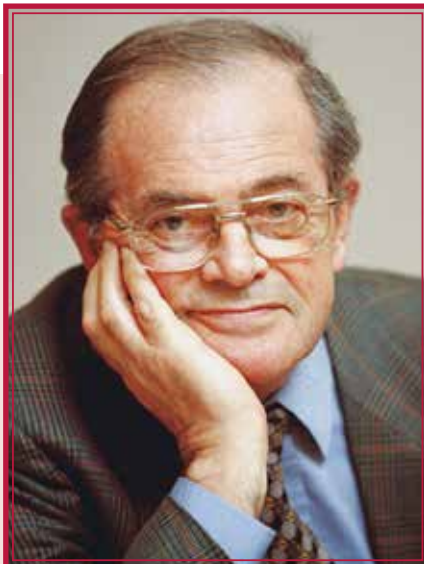


## К 80-летию Фёдора Львовича Киселёва, члена-корреспондента РАН

Фёдор Львович Киселёв родился 28 декабря 1940 г. в г. Москве, в семье выдающегося советского ученого Льва Александровича Зильбера и искусствоведа Валерии Петровны Киселёвой. Во время его рождения отец был узником ГУЛАГа, а в декабре 1941 г. вместе со старшим братом и мамой Фёдор Львович сам оказался узником немецких рабочих лагерей.

После счастливого освобождения всех членов семьи Фёдор Львович жил, учился и работал в г. Москве. По окончании биолого-химического факультета Московского государственного педагогического университета (современное название) в 1963–1966 гг. он проходил аспирантуру в лаборатории биохимии Института вирусологии им. Д.И. Ивановского под руководством Томаса Иосифовича Тихоненко, а затем работал в этом же институте до 1975 г. В этот период становления молекулярной вирусологии Фёдор Львович принимал участие в пионерских для тех времен работах по выяснению первичной и вторичной структур нуклеиновых кислот бактериофагов и инфекционных вирусов человека, защитил кандидатскую (1966 г.) и докторскую (1975 г.) диссертации.

На рубеже 60-х и 70-х годов прошлого века научный интерес Фёдора Львовича сместился в сторону онкогенных вирусов и их возможной роли в этиологии опухолей человека. К этому времени были открыты новые онковirusы млекопитающих (в том числе вирусы лейкозов) и первый онкогенный вирус человека (вирус Эпштейна–Барр). Накопленные экспериментальные данные о ДНК- и РНК-содержащих онковирусах человека и животных были обобщены и рассмотрены в свете вирусогенетической теории возникновения опухолей, выдвинутой в 40-годах XX века Л.А. Зильбером в книге, написанной совместно с сотрудником Института эпидемиологии и микробио-



**28.12.1940–04.02.2016**

логии им. Н.Ф. Гамалеи д. б. н. И.С. Ирлиным («Эволюция вирусогенетической теории возникновения опухолей». М.: Наука, 1975). В этот период экспериментальные работы Фёдора Львовича посвящены исследованию молекулярно-биологических характеристик новых эндогенных и экзогенных онкорнавирусов хомячков, кур, крупного рогатого скота, приматов, поискам вирусов лейкоза человека.

Общительность, инициативность, высокая требовательность к точности экспериментального исследования, воспитанная в семье, и творческая атмосфера, царившая в лаборатории Т.И. Тихоненко, позволяли Фёдору Львовичу работать в сотрудничестве со многими ведущими в своей области научными институтами: Институтом эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Институтом кристаллографии им. Б.К. Вайнштейна, Институтом химической физики им. Н.Н. Семёнова, Институтом микробиологии и вирусологии им. Августа Кирхенштейна (Рига), Институтом экспериментальной патологии и терапии (Сухуми), Институтом онкологии им. Н.Н. Петрова.

В 1975 г. Фёдор Львович по приглашению Николая Петровича Мазуренко начинает

работу в лаборатории вирусного канцерогенеза НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (современное название), где ему была предоставлена возможность продолжить исследования, начатые в Институте вирусологии им. Д.И. Ивановского, и организовать группу молекулярной биологии вирусов. По инициативе Н.П. Мазуренко в 1979 г. была создана лаборатория молекулярной биологии вирусов, которой Фёдор Львович руководил до конца своей жизни, и которая существует в составе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и в настоящее время.

В 1970 г. в составе РНК-содержащего вируса саркомы Рауса была открыта обратная транскриптаза, способность которой синтезировать копию ДНК на матрице вирусной РНК (образование провируса) предполагала возможность механизма трансформации за счет интеграции вирусной и клеточной ДНК и для РНК-содержащих вирусов. В сочетании с открытой ранее способностью птичьего вируса саркомы Рауса вызывать новообразования у грызунов (Л.А. Зильбер, И.Н. Крюкова, 1957; Г.Я. Свет-Молдавский, А.С. Скоринова, 1957) эти исследования привели к получению моделей для изучения вирусного канцерогенеза. В 70-х и начале 80-х годов прошлого века во вновь созданной лаборатории были исследованы механизмы взаимодействия геномов онкогенного вируса и клетки на панели клеток грызунов, трансформированных вирусом саркомы Рауса. Работы проводили в сотрудничестве с лабораториями Яна Свободы (J. Svoboda, Institute of Molecular Genetics, Прага) и Марты Грофовой (M. Grófová, Cancer Research Institute, Братислава). Эти работы внесли вклад в подтверждение одного из постулатов вирусогенетической теории возникновения опухолей: «опухолевая конверсия клеток вызывается не вирусом, а его нуклеиновой кислотой, вирус является только носителем того фактора, который вызывает опухолевую конверсию». Исследования

свойств генома вируса саркомы Рауса были проведены в серии работ по введению клонированной ДНК провируса в оплодотворенные яйцеклетки *Drosophila melanogaster* (совместно с лабораторией К.Г. Газаряна, Институт молекулярной генетики, Москва). В этих работах было показано, что как полный геном вируса, так и его регуляторные последовательности (LTRs) способны интегрироваться в геном мух и вызывать наследуемые в поколениях мутации (Nature 1984; 311(5984):394–6). Эти работы свидетельствовали в пользу предположения об экзогенном происхождении эндогенных ретровирусов, широко представленных в геномах млекопитающих и человека, которые, по современным представлениям, участвуют в регуляции транскрипции, эмбриогенезе, эволюции и канцерогенезе.

С открытием во второй половине 70-х годов прошлого века вирусных онкогенов и их клеточных аналогов – протоонкогенов, которые при активации в результате мутаций и других процессов приобретают онкогенные свойства, Фёдор Львович инициирует серию исследований по экспрессии клеточных онкогенов в опухолях человека на уровне РНК и белков. С этой целью были созданы панель антител к белковым продуктам клеточных онкогенов и коллекция солидных опухолей человека различных локализаций и разных стадий опухолевой прогрессии. В результате этих работ было установлено отсутствие специфической связи активации экспрессии какого-либо клеточного онкогена с одним определенным типом опухоли, показана активация двух и более онкогенов в одной опухоли, продемонстрировано, что каждая опухоль характеризуется своим специфическим набором экспрессируемых онкогенов, выявлены группы онкогенов, часто (*myc*, *fos*, *H-ras*) и редко (*src*, *fps*, *mos*) активирующихся в солидных опухолях. Совместно с лабораторией противоопухолевого иммунитета НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (Г.И. Дейчман и сотр.), Институтом биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича (Н.И. Соловьева и сотр.), госпиталем Сан Луи и Университетом Paris 6 (Париж, Франция) (соответственно R. Emanuel-Ravier и A. Tavittian)

на культурах клеток, трансформированных онкогенами *H-ras*, *N-ras* и вирусными онкогенами, были изучены онкогенассоциированные механизмы злокачественной трансформации.

В 1993–2016 гг. в лаборатории Фёдора Львовича проводились исследования опухолей, ассоциированных с вирусами папилломы человека (ВПЧ). В этот период проведено первое исследование по распространенности различных типов ВПЧ высокого канцерогенного риска в России при раке шейки матки (РШМ). При исследовании особенностей интеграции ДНК ВПЧ в геном клетки было установлено, что она не является обязательным условием трансформации клеток, как считалось ранее, и показано отсутствие сайт-специфичности интеграции ДНК ВПЧ. При поиске серологических маркеров РШМ было показано, что антитела к онкогенам ВПЧ 16-го и 18-го типов обнаруживаются лишь у 40 % пациентов с ВПЧ-положительными опухолями (не могут служить диагностическим маркером). Одним из главных направлений лаборатории был поиск генетических и эпигенетических маркеров РШМ. Исследуются метилирование генов-супрессоров опухолей, деметилирование повторяющихся последовательностей ДНК, экспрессия некодирующих РНК, нестабильность генома, клеточный белок p16INK4a как суррогатный маркер трансформации ВПЧ, теломераза как потенциальный маркер для ранней диагностики РШМ. Часть этих работ была проведена в сотрудничестве с Онкологическим центром Германии (DKFZ, Н. Zur Hausen), Упсальским университетом (Швеция, J. Ponten), Каролинским институтом (Швеция, E. Zbarovsky), Университетом Чикаго (L. Laimins), Институтом молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта (Л.Л. Киселёв, Т.В. Наседкина), Московским государственным университетом им. М.В. Ломоносова (О.А. Донцова и сотр.), Институтом общей генетики им. Н.И. Вавилова (Г.Е. Сулимова), Онкологическим центром им. Густава Русси (Франция, Y. Vassetzky) и в постоянном сотрудничестве со многими клиническими отделениями НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Благодаря постоянной нацеленности на поиск, установке на широкое научное общение, созданию творческой атмосферы в лаборатории, воспитанию самостоятельности у сотрудников, высоким требованиям к качеству экспериментов и самообразованию сотрудников Фёдор Львович создал собственную научную школу. Под его руководством защищено более 30 кандидатских и докторских диссертаций, из лаборатории вышли 6 ученых, возглавлявших в разное время научные подразделения НИИ канцерогенеза НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Многие молодые ученые нашей страны и из-за рубежа проходили стажировку в лаборатории. Сегодня ученики Фёдора Львовича Киселёва работают в ведущих научных институтах разных стран, в том числе в качестве руководителей научных исследований (М.Ф. Муровска, Институт микробиологии и вирусологии им. Августа Кирхенштейна (Рига); Ю.И. Кудрявец, Институт онкологии им. Р.Е. Кавецкого (Киев); А.Ю. Тараховский, Университет Рокфеллера (Нью-Йорк)).

Фёдор Львович активно участвовал в работе ученых советов НИИ канцерогенеза и НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, предлагая для обсуждения наиболее актуальные вопросы молекулярной онкологии. Острый и быстрый ум, доброжелательное отношение к исследованиям коллег, открытость и прямота суждений делали бесценными его рекомендации, прямые и четкие критические замечания, которые существенным образом способствовали повышению уровня проводимых в институте научных исследований. Благодаря его инициативе сотрудниками НИИ канцерогенеза НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина была организована ежегодная Всероссийская научная конференция по молекулярной онкологии.

Фёдор Львович Киселёв по праву считается одним из основоположников молекулярной онкологии в нашей стране.

**Коллектив сотрудников НИИ канцерогенеза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России**