

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

аттестационное дело № _____

дата защиты 04 марта 2021 г., протокол № 7

О присуждении Ольшанской Анне Сергеевне, гражданке Российской Федерации, степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Прогностическое значение экспрессии HIF-зависимых ростовых факторов и тирозинкиназ у больных раком почки» в виде рукописи по специальности 14.01.12 – Онкология («медицинские науки») принята к защите 26 ноября 2020 года, протокол №34, 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 Ольшанская Анна Сергеевна, 1991 года рождения, в 2014 году окончила государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Лечебное дело».

С 2016 года по 2019 год обучалась в аспирантуре по специальности 14.01.12 – Онкология на кафедре онкологии факультета дополнительного профессионального образования федерального государственного

автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

С 2018 года работает врачом-онкологом в отделении организации и проведения клинических исследований научно-исследовательского института (НИИ) клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова 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 федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России).

Научные руководители:

Волкова Мария Игоревна, доктор медицинских наук, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, онкологическое отделение хирургических методов лечения №4 (онкоурологии), ведущий научный сотрудник.

Хайленко Виктор Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, факультет дополнительного профессионального образования, кафедра онкологии, заведующий.

Официальные оппоненты:

Алексеев Борис Яковлевич, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства

здравоохранения Российской Федерации, заместитель генерального директора по науке;

Носов Дмитрий Александрович, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, онкологическое отделение противоопухолевой лекарственной терапии (с дневным стационаром), заведующий

дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном заключении, составленном Павловым Андреем Юрьевичем, доктором медицинских наук, профессором, заместителем директора по научно-лечебной работе, и утвержденном Солодким Владимиром Алексеевичем, доктором медицинских наук, профессором, академиком РАН, директором, указала, что диссертационная работа является самостоятельной законченным научно-квалифицированным трудом. Работа выполнена на большом клиническом материале, на современном высоком методологическом и клиническом уровнях, имеет существенное научное значение, а полученные результаты содержат ряд важных положений для практического здравоохранения. По актуальности, объему и уровню проведенных исследований, а также значению полученных результатов диссертация соответствует требованиям ВАК п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 335 и от 02 августа 2016 года №748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

Соискатель имеет 14 научных публикаций, из них по теме диссертации – 11, из них 7 статей опубликовано в журналах, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных Ольшанской Анной Сергеевной работах. Научные публикации написаны в соавторстве, при личном вкладе соискателя не менее 75%, общий объем научных изданий составляет 3 печатных листа. Статьи соискателя имеют научно-теоретический и научно-практический характер. В опубликованных работах отражены современные научные данные об особенностях экспрессии рецепторных тирозинкиназ у больных с почечно-клеточным раком; проанализированы эффективность таргетной терапии у пациентов с метастатическим ПКР; выделены прогностические факторы риска неблагоприятных исходов.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Волкова, М.И. Пазопаниб в терапии распространенного почечно-клеточного рака / М.И. Волкова, А.С. Ольшанская // Медицинский совет. – 2018. – № 19. – С. 90-94.

2. Волкова, М.И. Первый опыт применения комбинации ленватиниба и эверолимуса при распространенном почечно-клеточном раке, резистентном к антиангиогенной терапии, в широкой клинической практике России / М.И. Волкова, О.И. Евсюкова, А.С. Ольшанская, В.Б. Матвеев // Онкоурология. – 2018. – Т. 14. – № 1. – С. 76-86.

3. Волкова, М.И. Экспрессия тирозинкиназных рецепторов на субпопуляциях лимфоцитов периферической крови больных почечно-клеточным раком и здоровых добровольцев / М.И. Волкова, А.С. Ольшанская, Д.А. Хоченков, С.А. Ашуба, Ю.А. Хоченкова, И.В. Тимофеев // Злокачественные опухоли. – 2019. – Т. 9. – № 4. – С. 18-24.

4. Матвеев, В.Б. Кабозантиниб: от исследований к реальной клинической практике / В.Б. Матвеев, А.С. Ольшанская, М.И. Волкова // Онкоурология. – 2019. – Т. 15. – № 3. – С. 28-41.

5. Волкова, М.И. Экспрессия ростовых факторов и рецепторных тирозинкиназ в клетках первичной опухоли и опухолевого тромба у больных почечно-клеточным раком / М.И. Волкова, А.С. Ольшанская, И.В. Тимофеев, Н.Л. Вашакмадзе, Ю.А. Хоченкова, Э.Ш. Соломко, С.А. Ашуба, Д.А. Хоченков, В.Б. Матвеев // Онкоурология. – 2020. – Т. 16. – № 1. – С. 17-26.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы из:

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв составлен ассистентом кафедры онкологии факультета дополнительного профессионального образования, кандидатом медицинских наук Черняевым Виталием Александровичем. В отзыве указано, что актуальности, объему и уровню проведенных исследований, а также по значению полученных результатов диссертация отвечает требованиям ВАК 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 и от 02 августа 2016 г. № 748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 — Онкология;

Института онкологии Хадасса Москва, филиала компании с ограниченной ответственностью «Хадасса Медикал Лтд.». Отзыв составлен директором, кандидатом медицинских наук Тимофеевым Ильёй Валерьевичем. В отзыве указано, что актуальности, объему и уровню исследований, значению полученных результатов диссертационная работа соответствует 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.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских 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 клинической 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:

продемонстрировано, что в клетках опухоли, опухолевого тромба, метастазов, а также на опухоль-инфильтрирующих (TIL) и периферических лимфоцитах больных раком почки pT1a-T4N0/+M0/+ экспрессируются HIF-зависимые ростовые факторы и РТК VEGF/VEGFR, FGF/FGFR и PDGFR. Доказано, что экспрессия всех изученных ростовых факторов и РТК прямо взаимосвязана друг с другом ($p < 0,05$).

Выявлена достоверная корреляция уровней экспрессии HIF-зависимых ростовых факторов и РТК в клетках опухоли любой локализации и на TILs высокой степенью анаплазии опухоли и значительной распространенностью опухолевого процесса.

Показано, что на выживаемость всех пациентов с ПКР влияют гиперэкспрессия VEGFR-2 и FGFR-2 в клетках первичной опухоли ($p < 0,05$), а оперированных больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом – коэкспрессия VEGFR-1 в клетках опухоли почки, VEGFR-2 и VEGFA в

клетках опухолевого тромба ($p=0,004$). Впервые выявлено снижение экспрессии РТК на лимфоцитах периферической крови при ПКР. Доказано, что низкая экспрессия РТК на периферических лимфоцитах у больных раком почки до лечения коррелировала с высокой категорией Т и наличием опухолевого венозного тромбоза. Продемонстрировано, что у больных раком почки через 180 суток после нефрэктомии отмечается достоверное нарастание экспрессии РТК на лимфоцитах периферической крови по сравнению с исходными значениями ($p<0,05$ для всех).

Доказана необходимость более широкого применения иммуногистохимического окрашивания для выявления прогностических биомаркеров – рецепторных тирозинкиназ на опухолевых клетках.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

представлены результаты комплексной оценки экспрессии HIF-зависимых ростовых факторов и РТК в клетках опухоли, опухолевого тромба, метастазов, а также на TIL и периферических лимфоцитах у больных раком почки pT1a-T4N0/+M0/+.

Изучены пограничные уровни экспрессии VEGFA, VEGFR-1, VEGFR-2 и FGFR-2 в клетках ПКР, что может быть использовано в клинической практике для определения прогноза заболевания.

Изложены аргументы в поддержку более широкого применения методов иммуногистохимического окрашивания для выделения групп пациентов при проведении терапии при помощи ингибиторов рецепторных тирозинкиназ.

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

полученные нами данные открывают перспективу внедрения набора биомаркеров, которые могли бы использоваться для диагностики и наблюдения за пациентами с ПКР и расширяют возможности для верификации почечно-клеточного рака.

Определены перспективы практического использования полученных результатов для индивидуального подхода в лечении больных с опухолями почки.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Работа выполнена на высоком методологическом уровне, на достаточном по количеству наблюдений клиническом материале, использованные методики соответствовали поставленным задачам.

Теория построена на известных данных, о роли рецепторных тирозинкиназ в патогенезе опухолей почки.

Использовано сравнение результатов автора и данных литературы, полученных ранее по рассматриваемой тематике.

Установлено качественное и количественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках.

Использованы современные методики обработки информации. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по критерию t Стьюдента для нормально распределенных величин или по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Для сравнения качественных параметров применялся точный критерий Фишера и χ^2 с учетом непараметрических данных и нормального распределения Пуассона. Различия признавали значимыми при $p < 0,05$. Для оценки взаимосвязи признаков рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона (r) и проводили оценку его значимости; корреляцию считали значимой при ее уровне, составляющем $< 0,01$. Для оценки точности прогнозирования события в зависимости от значений анализируемых факторов строили ROC-кривые. По координатам ROC-кривых выделяли пороговое значение анализируемых факторов, наиболее значимое для составления прогноза. Статистический анализ данных проводился с использованием программ Microsoft Excel, SPSS software v.19.0 (SPSS Inc).

Личный вклад соискателя состоит в проведении анализа отечественной и зарубежной литературы, посвящённой изучаемой в

представленной работе проблеме. Автор лично принимал участие в лечебном процессе у группы пациентов, вошедших в исследование и лабораторных исследованиях. Автором разработан дизайн работы, произведен сбор данных на основе медицинской документации, определены факторы для создания базы данных и сформированы электронные таблицы для проведения статистического анализа. Автором проведена статистическая обработка и интерпретация данных, полученных в результате исследования. Автором оформлена диссертационная работа и сформулированы выводы.

Выводы диссертационного совета

Диссертационная работа Ольшанской Анны Сергеевны «Прогностическое значение экспрессии HIF-зависимых ростовых факторов и тирозинкиназ у больных раком почки», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельным и законченным научно-квалификационным исследованием. Совокупность сформулированных в ней научных положений можно квалифицировать как решение актуальной задачи в области клинической 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 Ольшанской Анны Сергеевны соответствует всем требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

На заседании 04 марта 2021 года диссертационный совет принял решение присудить Ольшанской Анне Сергеевне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 11 докторов наук по специальности 14.01.12 – Онкология «медицинские науки», из утвержденного состава диссертационного совета 25 человек, проголосовали «за» присуждение ученой степени – 17, «против» присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней — нет.

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



Заридзе Д.Г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
д.б.н.



Заботина Т.Н.

04 марта 2021 г.