

## **ПРОТОКОЛ № 6**

Заседания Диссертационного совета Д001.017.01 по защите диссертаций на соискание степени кандидата наук на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России от 21 февраля 2019 года.

### **ПРИСУТСТВОВАЛИ:**

1. Заридзе Д.Г., д.м.н., 14.01.12 «медицинские 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. Бочарова О.А., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
5. Вашакмадзе Л.А., д.м.н., 14.01.12 «медицинские 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. Карпухин А.В., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
12. Красильников М.А., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
13. Лактионов К.К., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
14. Лихтенштейн А.В., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
15. Петерсон С.Б., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
16. Поддубный Б.К., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
17. Поляков В.Г., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»

### **ПОВЕСТКА ДНЯ:**

1. Защита диссертации Никулицкого Сергея Игоревича на тему «Изучение экспрессии и локализации рецептора VEGF-R1 в опухолевых и нормальных клетках человека», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология;

2. Обсуждение вопроса о приеме к защите диссертации Романовой Елены Александровны «Современная лучевая терапия в комбинированном лечении распространенного рака шейки матки», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология, 14.01.13 — лучевая диагностика, лучевая терапия

3. Обсуждение вопроса о принятии диссертации к предварительному рассмотрению и созданию экспертной комиссии по диссертации Кулаги Андрея Владимировича на тему: «Тактика локального лечения метастатического поражения позвоночника у больных с неблагоприятным онкологическим прогнозом», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

4. Обсуждение вопроса о принятии диссертации к предварительному рассмотрению и создании экспертной комиссии по диссертации Табакова Дмитрия Вячеславовича «Фенотипическая гетерогенность эффекторных клеток онкологических больных», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

5. Вопрос о замене ведущей организации по диссертации Рахимова Окилжона Абдухалиловича «Результаты лапароскопической и открытой правосторонней мезоколонэктомии с D3 лимфодиссекцией при раке правой половины ободочной кишки», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология

6. Обсуждение вопроса о переносе даты защиты диссертации Лыжко Натальи Александровны «Клеточная локализация и функциональные свойства онкобелка PRAME», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.12 – онкология.

7. Вопрос о замене официального оппонента по диссертации Павликовой Ольги Аркадьевны «Эффективность предоперационной лекарственной терапии первично-операбельного рака молочной железы», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология

## I. СЛУШАЛИ:

Защиту диссертации Никулицкого Сергея Игоревича на тему «Изучение экспрессии и локализации рецептора VEGF-R1 в опухолевых и нормальных клетках человека», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология;

### **Научный руководитель:**

Тырсына Екатерина Григорьевна, доктор биологических наук, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, НИИ ЭДиТО, лаборатория экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей, ведущий научный сотрудник.

### **Официальные оппоненты:**

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

Титов Константин Сергеевич, доцент, доктор медицинских наук, государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», онкохирургическое отделение опухолей кожи и мягких тканей, заведующий;

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 своём положительном заключении, составленном Волченко Надеждой Николаевной, доктором медицинских наук, профессором, заведующей отделом онкоморфологии и утверждённом Костиным Андреем Александровичем, доктором медицинских наук, доцентом, первым

заместителем генерального директора ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, указала, что диссертация представляет собой научно-квалификационную работу, которая соответствует всем требованиям «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335 и от 28 августа 2017 г. №1024), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, и её автор заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

**На диссертацию и автореферат поступили отзывы:**

федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта Российской академии наук. Отзыв подписан заведующим лабораторией пролиферации клеток, доктором биологических наук, профессором Чумаковым Петром Михайловичем. В отзыве указано, что диссертационная работа Никулицкого С.И. представляет собой завершённый научно-квалификационный труд. Актуальность, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, а также уровень методического решения поставленных задач полностью соответствуют всем требованиям «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335 и от 28 августа 2017 г. №1024), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор Никулицкий Сергей Игоревич достоин присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт биологии развития имени Н.К. Кольцова Российской академии наук. Отзыв подписан заведующим лабораторией нейробиологии развития, доктором биологических наук, профессором Захаровым Игорем Сергеевичем. В отзыве указано, что диссертационная работа С.И. Никулицкого по своей фундаментальной новизне, важности для практической онкологии, методической

современности и уникальности полученных результатов заслуживает высокой оценки и полностью соответствует всем требованиям «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335 и от 28 августа 2017 г. №1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор достоин присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы». Отзыв подписан заведующей лабораторией доклинических исследований, доктором медицинских наук Трубицыной Ириной Евгеньевной. В отзыве указано, что диссертационная работа Никулицкого С.И. представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические и практические положения, характеризующиеся как существенный вклад в решение актуальной проблемы современной онкологии, и полностью соответствует всем требованиям «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335 и от 28 августа 2017 г. №1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Все отзывы целиком положительные, замечаний нет.

#### ПОСТАНОВИЛИ:

1. На основании результатов тайного голосования (из утверждённого 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 – \_) считать, что диссертация соответствует требованиям ВАК при Минобрнауки

России, предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата наук и присудить Никулицкому Сергею Игоревичу ученую степень кандидата медицинских 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 Никулицкого С.И. прилагается).

## II. СЛУШАЛИ:

Обсуждение вопроса о приеме к защите диссертации Романовой Елены Александровны «Современная лучевая терапия в комбинированном лечении распространенного рака шейки матки», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология, 14.01.13 — лучевая диагностика, лучевая терапия

## ПОСТАНОВИЛИ:

(голосование-единогласно)

Принять к официальной защите диссертацию Романовой Елены Александровны «Современная лучевая терапия в комбинированном лечении распространенного рака шейки матки».

Официальными оппонентами утвердить:

Крикунову Людмилу Ивановну, доктора медицинских наук, профессора, заведующую отделением лучевых и комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний медицинского радиологического научного центра имени А.Ф. Цыба — филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Борисова Василия Ивановича, доктора медицинских наук, профессора, заведующего дневным стационаром с отделением амбулаторной химиотерапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы

«Онкологический клинический диспансер №1 Департамента здравоохранения города Москвы»

В качестве ведущего учреждения утвердить федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В связи с предполагаемой защитой диссертации по специальности 14.01.13 лучевая диагностика и лучевая терапия для проведения разовой защиты вводятся в качестве членов совета с правом решающего голоса:

Крейнина Юлия Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории инновационных технологий радиотерапии и химиолучевого лечения злокачественных новообразований федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Титова Вера Андреевна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории инновационных технологий радиотерапии и химиолучевого лечения злокачественных новообразований федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Паньшин Георгий Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом инновационных технологий радиотерапии и химиолучевого лечения злокачественных новообразований федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защиту диссертации запланировать на июнь 2019 г.

Разрешить публикацию автореферата на правах рукописи, рассылку автореферата по утвержденному списку.

### III. СЛУШАЛИ:

Обсуждение вопроса о принятии диссертации к предварительному рассмотрению и созданию экспертной комиссии по диссертации Кулаги Андрея Владимировича на тему: «Тактика локального лечения метастатического поражения позвоночника у больных с неблагоприятным онкологическим прогнозом», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

#### ПОСТАНОВИЛИ:

(голосование-единогласно)

1. Принять к предварительному рассмотрению диссертацию Кулаги А.В. на тему: «Тактика локального лечения метастатического поражения позвоночника у больных с неблагоприятным онкологическим прогнозом».

2. Создать экспертную комиссию в составе:

— д.м.н., профессора, чл.-корр. РАН Матвеева В.Б.

— д.м.н., профессора Гарина А.М.,

— д.м.н., профессора Вашакмадзе Л.А.

### IV. СЛУШАЛИ:

Обсуждение вопроса о принятии диссертации к предварительному рассмотрению и создании экспертной комиссии по диссертации Табакова Дмитрия Вячеславовича «Фенотипическая гетерогенность эффекторных клеток онкологических больных», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

#### ПОСТАНОВИЛИ:

(голосование-единогласно)

1. Принять к предварительному рассмотрению диссертацию Табакова Д.В. «Фенотипическая гетерогенность эффекторных клеток онкологических больных».

2. Создать экспертную комиссию в составе:

— д.б.н., профессора Богуш Т.А.

— д.б.н., профессора Бочаровой О.А.

— д.м.н., профессора Кадагидзе З.Г.



## V. СЛУШАЛИ:

Вопрос о замене ведущей организации по диссертации Рахимова Окилжона Абдухалиловича «Результаты лапароскопической и открытой правосторонней мезоколонэктомии с D3 лимфодиссекцией при раке правой половины ободочной кишки», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология

### ПОСТАНОВИЛИ:

(голосование-единогласно)

В соответствии с пунктом 24 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Правительством Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года заменить ведущую организацию по диссертации Рахимова О.А. – московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена — филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В качестве ведущего учреждения утвердить государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы».

## VI. СЛУШАЛИ:

Обсуждение вопроса о переносе даты защиты диссертации Лыжко Натальи Александровны «Клеточная локализация и функциональные свойства онкобелка PRAME», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.12 – онкология.

### ПОСТАНОВИЛИ:

(голосование-единогласно)

Перенести заседание по защите диссертации Лыжко Натальи Александровны «Клеточная локализация и функциональные свойства онкобелка PRAME» с 16 мая 2019 года на 30 мая 2019 года в связи с невозможностью официальных оппонентов присутствовать на заседании в связи с производственной необходимостью быть на рабочем месте 16 мая 2019.

## VII. СЛУШАЛИ:

Вопрос о замене официального оппонента по диссертации Павликовой Ольги Аркадьевны «Эффективность предоперационной лекарственной терапии

первично-операбельного рака молочной железы», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология

ПОСТАНОВИЛИ:

(голосование-единогласно)

В соответствии с пунктами 22 и 23 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Правительством Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года заменить официального оппонента по диссертации Павликовой О.А. доктора медицинских наук, профессора кафедры онкологии лечебного факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) Самойленко Вячеслава Михайловича.

Официальным оппонентом по диссертации Павликовой О.А. назначить доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры онкологии лечебного факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) Высоцкую Ирину Викторовну.

Заместитель председателя

диссертационного совета,

д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН

Д.Г. Заридзе

Ученый секретарь

диссертационного совета,

д.м.н., профессор

З.Г. Кадагидзе

21 февраля 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 КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

дата защиты 21 февраля 2019 г., протокол № 6

О присуждении Никулицкому Сергею Игоревичу, гражданину Российской Федерации, степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Изучение экспрессии и локализации рецептора VEGF-R1 в опухолевых и нормальных клетках человека» в виде рукописи по специальности 14.01.12 – онкология принята к защите 25 октября 2018 года, протокол №33, 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 Никулицкий Сергей Игоревич, 1988 года рождения, в 2011 году с отличием окончил государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по специальности «Лечебное дело».

С 2015 по 2018 гг. обучался в аспирантуре по специальности 14.01.12 – онкология на базе лаборатории экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей научно-исследовательского института экспериментальной диагностики и терапии опухолей (НИИ ЭДиТО) 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).

В настоящий момент не работает.

Диссертация выполнена в лаборатории экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей НИИ ЭДиТО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

**Научный руководитель:**

Тырсына Екатерина Григорьевна, доктор биологических наук, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, НИИ ЭДиТО, лаборатория экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей, ведущий научный сотрудник.

**Официальные оппоненты:**

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

Титов Константин Сергеевич, доцент, доктор медицинских наук, государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», онкохирургическое отделение опухолей кожи и мягких тканей, заведующий;

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 своём положительном заключении,

составленном Волченко Надеждой Николаевной, доктором медицинских наук, профессором, заведующей отделом онкоморфологии и утверждённом Костиным Андреем Александровичем, доктором медицинских наук, доцентом, первым заместителем генерального директора ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, указала, что диссертация представляет собой научно-квалификационную работу, которая соответствует всем требованиям «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335 и от 28 августа 2017 г. №1024), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, и её автор заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Соискатель имеет 7 научных публикаций, из них по теме диссертации – 7, из них 4 статьи опубликовано в журналах, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России.

**Наиболее значимые работы по теме диссертации:**

1. **Никулицкий, С.И.** Новый метод выделения чистой фракции интактных клеточных ядер для иммунофлуоресцентного анализа на проточном цитофлуориметре / **С.И. Никулицкий**, Е.Г. Тырсина, А.Н. Иншаков, Н.Б. Боровкова // Российский Биотерапевтический Журнал. – 2016. – Т.15. – №2. – С.76-81.
2. Тырсина, Е.Г. Идентификация VEGF-R1 в опухолевых клетках человека / Е.Г. Тырсина, **С.И. Никулицкий**, А.Н. Иншаков, О.О. Рябая // Онкогинекология. – 2016. – №2. – С.13-21.
3. Тырсина, Е.Г. VEGF-R1 как потенциальная молекулярная мишень для противоопухолевой терапии / Е.Г. Тырсина, **С.И. Никулицкий**, А.Н. Иншаков, О.О. Рябая // Доклады Академии Наук. – 2018. – Т.478. – №2. – С.236-239.

4. Тырзина, Е.Г. Роль регуляторной VEGF/VEGF-R-системы в опухолевом ангиогенезе (обзор литературы) / Е.Г. Тырзина, С.И. Никулицкий // Онкогинекология. – 2015. – №4. – С.4-12.

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

федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта Российской академии наук. Отзыв подписан заведующим лабораторией пролиферации клеток, доктором биологических наук, профессором Чумаковым Петром Михайловичем. В отзыве указано, что диссертационная работа Никулицкого С.И. представляет собой завершённый научно-квалификационный труд. Актуальность, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, а также уровень методического решения поставленных задач полностью соответствуют всем требованиям «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335 и от 28 августа 2017 г. №1024), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор Никулицкий Сергей Игоревич достоин присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт биологии развития имени Н.К. Кольцова Российской академии наук. Отзыв подписан заведующим лабораторией нейробиологии развития, доктором биологических наук, профессором Захаровым Игорем Сергеевичем. В отзыве указано, что диссертационная работа С.И. Никулицкого по своей фундаментальной новизне, важности для практической онкологии, методической современности и уникальности полученных результатов заслуживает высокой оценки и полностью соответствует всем требованиям «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335 и от 28 августа 2017 г. №1024),

предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор достоин присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы». Отзыв подписан заведующей лабораторией доклинических исследований, доктором медицинских наук Трубицыной Ириной Евгеньевной. В отзыве указано, что диссертационная работа Никулицкого С.И. представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические и практические положения, характеризующиеся как существенный вклад в решение актуальной проблемы современной онкологии, и полностью соответствует всем требованиям «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335 и от 28 августа 2017 г. №1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Все отзывы целиком положительные, замечаний нет.

**Обоснование выбора оппонентов и ведущей организации.** Оппоненты выбраны из числа компетентных в соответствующей отрасли науки учёных, имеющих публикации в соответствующей сфере исследования и давших на это своё согласие. Ведущая организация выбрана как центр, широко известный своими достижениями в области фундаментальной и клинической онкологии, способный определить научную и практическую ценность диссертационной работы.

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

**Сформулирована** новая научная идея об использовании рецептора фактора роста эндотелия сосудов 1 типа – VEGF-R1 – в качестве маркера малигнизации клетки, а также перспективной мишени для таргетного воздействия в онкологии.

**Предложен** оригинальный дизайн исследования, что дало возможность получить достоверные результаты, полностью соответствующие поставленным целям и задачам.

**Доказана** внутриклеточная локализация рецептора 1 типа и интракринный механизм его стимуляции лигандом. **Установлено**, что полноразмерная изоформа VEGF-R1 присутствует в ядрах опухолевых, но не нормальных, клеток, что указывает на значимость данной формы рецептора в процессе неопластической трансформации.

**Разработан** метод изоляции нативных клеточных ядер, пригодных для измерения в них уровня интересующих белков на проточном цитофлуориметре. Благодаря оригинальной методике, **обнаружена** прямая связь между количеством ядерного VEGF-R1 и злокачественностью соответствующей клеточной линии.

**Теоретическая значимость диссертационной работы обоснована тем, что:**

- **выявлена** экспрессия гена рецептора 1 типа в ранее не исследованных в этом отношении линиях опухолевых клеток человека – BRO и A431;

- впервые **проведена** количественная оценка распределения VEGF-R1 по компартментам (наружная мембрана, цитоплазма, ядро) нормальных и опухолевых клеток человека;

- при помощи 2-х методических подходов (ИЦХ и проточной цитофлуориметрии) **установлена** внутриклеточная, а не поверхностная, локализация рецептора как в нормальных, так и в опухолевых клетках. При этом в последних VEGF-R1 выявлен ещё и в ядре. Эти результаты, во-первых, указывают на интракринный путь стимуляции рецептора лигандом и, следовательно, неэффективность подавления активности VEGF-R1 моноклональными



антителами, а во-вторых, свидетельствуют о значимости для злокачественной клетки именно ядерного рецептора.

- методом Вестерн-блоттинга впервые **проанализировано** соотношение изоформ VEGF-R1 в ядре и цитоплазме нормальных и опухолевых клеток. Показано, что в неопластических клетках полноразмерная форма рецептора выявляется исключительно в ядре и не определяется в цитоплазме, а в нормальных, наоборот, – регистрируется только в цитоплазме и отсутствует в ядре.

- **предложен** новый перспективный способ ингибирования VEGF-R1 – подавление образования полноразмерной изоформы рецептора при помощи генно-инженерных методов воздействия (РНК-интерференция, CRISPR-редактирование генома). Теоретически такой подход позволит добиться двойного эффекта. С одной стороны, антиангиогенного за счёт повышения концентрации растворимых изоформ VEGF-R1 в неоплазме, а с другой – непосредственно противоопухолевого из-за усилившейся клеточной гибели при «выключении» полноразмерного рецептора.

- полученные в диссертационной работе данные **расширяют** имеющиеся фундаментальные знания о сложноорганизованной системе VEGF/VEGF-R в целом и конкретно о малоизученном рецепторе VEGF-R1, его функциях и вкладе в опухолевый рост и прогрессию.

**Значение результатов диссертационного исследования для практики подтверждается тем, что:**

- разработан метод изоляции нативных, очищенных от примесей цитоплазмы клеточных ядер, пригодных для анализа на проточном цитофлуориметре. Данная методика позволяет с высокой точностью проводить количественную оценку уровня интересующих ядерных протеинов, что может оказаться полезным для диагностики многих, в том числе и онкологических, заболеваний;

- описан модифицированный протокол ИЦХ-окрашивания клеток для прицельной детекции белков в ядре;

- на основании выявленной в исследовании связи между содержанием ядерного рецептора и злокачественностью клетки наличие и уровень VEGF-R1 в ядре предлагается рассматривать в качестве предиктора неопластической трансформации;

- значительно более высокая внутриклеточная экспрессия рецептора в опухолевых клетках (по сравнению с нормальными), с одной стороны, а с другой – присутствие VEGF-R1 в ядрах исключительно злокачественных клеток, указывают на потенциальную возможность использования рецептора в роли перспективной молекулярной мишени для таргетной терапии новообразований.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:**

представленная работа выполнена на высоком методологическом уровне. Использование модельных систем, экспериментальных подходов и способов статистической обработки и интерпретации полученных данных адекватны поставленным задачам. В связи с этим, достоверность результатов исследования и сделанных выводов сомнений не вызывает.

**Теоретическое обоснование** работы построено на литературных данных о вкладе VEGF-R1 в усиление фенотипических проявлений злокачественности опухолевых клеток и их выживаемость.

**Основная идея исследования базируется** на детальном анализе наиболее значимых публикаций, посвящённых «неканоническим» функциям рецептора 1 типа, опосредующим рост и прогрессию неоплазмы. В ряде работ показано, что VEGF-R1 экспрессируется в опухолевых клетках различного гистогенеза и стимулирует их пролиферативный, антиапоптотический, инвазивный и метастатический потенциал. При этом физиологическое значение рецептора во взрослом организме ограничено, что позволяет рассматривать его в качестве потенциальной мишени для таргетного воздействия.

Однако, несмотря на эти сведения, данных о механизме действия и роли VEGF-R1 в опухолевой клетке на сегодняшний день крайне мало, а имеющиеся противоречивы. Так, точно не установлена даже его клеточная локализация, что не даёт возможности составить более или менее целостную картину функционирования рецептора. Поэтому дальнейшее изучение молекулярно-биологических характеристик VEGF-R1: его распределения по клеточным компартментам, механизма активации и передачи сигнала, связи между уровнем экспрессии рецептора и злокачественностью клетки – является актуальным направлением фундаментальной и прикладной онкологии.

**В представленной работе установлено, что:**

- VEGF-R1 локализован внутриклеточно;
- рецептор содержится как в нормальных, так и в опухолевых клетках человека, однако в последних его уровень почти втрое выше;
- VEGF-R1 присутствует в ядрах исключительно неопластических клеток;
- уровень цитоплазматического пула рецептора в нормальных и опухолевых клетках практически не различается;
- основной вклад в высокое внутриклеточное содержание VEGF-R1 в неопластических клетках вносит его ядерный компонент;
- за формирование злокачественного фенотипа ответственна полноразмерная изоформа рецептора, локализованная в ядре.

Кроме того, в исследовании **обнаружена** прямая связь между количеством ядерного VEGF-R1 и злокачественностью соответствующей клеточной линии: наибольший уровень рецептора в ядре был зафиксирован в наиболее агрессивных клетках меланомы человека B70.

Таким образом, полученные в работе результаты оправдывают выбор VEGF-R1 (и особенно его ядерного компонента) как в качестве предиктора злокачественного перерождения клетки, так и новой перспективной молекулярной мишени для таргетной терапии в онкологии.

**В исследовании применяли** целый комплекс современных методических приёмов: цитологических, биохимических, иммунологических и молекулярно-генетических. Экспрессию гена VEGF-R1 оценивали при помощи полуколичественной ОТ-ПЦР и ПЦР в режиме реального времени. Для выявления белка рецептора и определения его клеточной локализации использовали иммуоцитохимическое окрашивание. Количественную оценку содержания VEGF-R1 в различных клеточных компартментах (на наружной мембране, в цитоплазме и ядре) проводили с помощью непрямой реакции иммунофлуоресценции на проточном цитофлуориметре. Соотношение изоформ рецептора и их распределение между ядром и цитоплазмой анализировали методом Вестерн-блоттинга.

Кроме того, в настоящей работе описаны оригинальные, разработанные автором способы регистрации и измерения уровня ядерных белков:

- 1) модифицированный протокол ИЦХ, позволяющий осуществлять прицельную детекцию изучаемого протеина в ядре;
- 2) метод экстракции интактных клеточных ядер, пригодных для количественной оценки содержания в них интересующих белков на проточном цитофлуориметре.

**Личный вклад соискателя состоит** в самостоятельном планировании всех этапов исследования, анализе отечественной и иностранной литературы, постановке экспериментов, статистической обработке и интерпретации их результатов, формулировке конечных выводов и оформлении диссертационной работы.

**Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается** построением работы по традиционному плану. Цель исследования по изучению экспрессии белка VEGF-R1 и его уровня в различных компартментах опухолевых и нормальных клеток человека достигнута. Это подтверждается выявленными различиями в распределении рецептора и его изоформ между ядром и

цитоплазмой в злокачественных и нетрансформированных клетках. Результаты работы доказывают правомочность использования VEGF-R1 в роли маркера малигнизации, а также указывают на перспективность ингибирования ядерного пула рецептора как нового терапевтического подхода в рамках мишень-направленного лечения онкологических заболеваний.

### **Выводы диссертационного совета**

Диссертационная работа Никулицкого Сергея Игоревича «Изучение экспрессии и локализации рецептора VEGF-R1 в опухолевых и нормальных клетках человека», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием. Представленные научные положения можно квалифицировать как новое решение актуальной задачи в области фундаментальной онкологии: проведена количественная оценка распределения VEGF-R1 по компартментам (наружная мембрана, цитоплазма, ядро) нормальных и опухолевых клеток; установлено присутствие рецептора в ядрах исключительно неопластических клеток, что указывает на потенциальную возможность использования ядерного VEGF-R1 в качестве маркера злокачественной трансформации. Методологический уровень и объём проведённых исследований достаточны. Научные работы, опубликованные по теме диссертации, и автореферат полностью отражают основные положения диссертации.

Представленная работа Никулицкого С.И. полностью соответствуют всем требованиям «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335 и от 28 августа 2017 г. №1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор достоин присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 9 докторов наук по специальности 14.01.12 – онкология «медицинские науки», из утверждённого состава диссертационного совета 25 человек проголосовали за присуждение учёной степени – 17, против присуждения учёной степени – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Заместитель председателя  
диссертационного совета,  
д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН

Заридзе Д.Г.

Учёный секретарь  
диссертационного совета,  
д.м.н., профессор  
21 февраля 2019 г.

Кадагидзе З.Г.