

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 002.279.01 НА БАЗЕ
Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский
национальный исследовательский медицинский центр Российской академии
наук» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
ДОКТОРА НАУК

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 24.10.2019 г. №28

О присуждении Бабышкиной Наталии Николаевне, гражданину Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Прогностическая и предсказательная значимость молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с PI3K/Akt/mTOR- сигнальным путем при раке молочной железы» по специальности 14.01.12 – онкология, принята к защите 28.06.2019 г., протокол № 19 диссертационным советом Д 002.279.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр» Российской академии наук, 634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, совет утвержден приказом Высшей аттестационной комиссии РФ № 1564 н/к от 16.12.16 года.

Соискатель Бабышкина Наталия Николаевна, 1972 года рождения.

В 1996 году соискатель окончила Сибирский ордена Трудового Красного Знамени медицинский университет.

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Роль цитокинов и рецептора CCR5 в формировании предрасположенности и прогрессии рака молочной железы» защитила в 2005 году в диссертационном совете, созданном на базе НИИ онкологии Томского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.

Работает старшим научным сотрудником в лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Диссертация выполнена в лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Научные консультанты - доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН Чердынцева Надежда Викторовна, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», лаборатория молекулярной онкологии и иммунологии, заведующая.

- доктор медицинских наук, профессор Слонимская Елена Михайловна, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский Государственный университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра онкологии, профессор кафедры.

Официальные оппоненты:

Войцицкий Владимир Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра онкологии, заведующий кафедрой;

Коваленко Сергей Петрович, доктор биологических наук, Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины, Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, лаборатория молекулярной генетики, руководитель лаборатории;

Степовая Елена Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, профессор кафедры

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, в своем положительном заключении, подписанном Имянитовым Евгением Наумовичем, доктором медицинских наук, профессором, член-корреспондентом РАН, руководителем научного отдела биологии опухолевого роста, указала, что диссертационная работа Бабышкиной Н.Н. «Прогностическая и предсказательная значимость молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с PI3K/Akt/mTOR- сигнальным путем при раке молочной железы», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология является законченной, научно-квалификационной работой. В ней решена актуальная научно-практическая проблема повышения эффективности лечения рака молочной железы.

По объему и методологическому уровню выполненных исследований, научной новизне, практической значимости полученных результатов, количеству публикаций работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК РФ, утвержденных Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 с изменениями и дополнениями от 21 апреля 2016 года № 335, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12- онкология.

Диссертация Н.Н. Бабышкиной «Прогностическая и предсказательная значимость молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с PI3K/Akt/mTOR- сигнальным путем при раке молочной железы» обсуждена на заседании научного отдела биологии опухолевого роста Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский

исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург (протокол № 1 от 30 июля 2019 г.).

Соискатель имеет 55 опубликованных печатных работ по теме диссертации, общим объемом 21,2 печатных листа; работ, опубликованных в научных изданиях, рекомендованных ВАК - 19.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. N. Babyshkina, E. Malinovskaya, M. Nazarenko, M. Koval, P. Gervas, O. Potapova, E. Slonimskaya, N. Cherdyntseva. The effect of folate-related SNPs on clinicopathological features, response to neoadjuvant treatment and survival in pre- and postmenopausal breast cancer patients // *Gene*. –2013. – Vol. 518(2). – P.397-404.
2. Н.Н. Бабышкина, М.В. Завьялова, О.Д. Брагина, Т.А. Дронова, Е.М. Слонимская, Н.В. Чердынцева. Оценка предсказательной значимости рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста VEGFR-2 у больных тройным негативным раком молочной железы // *Сибирский онкологический журнал*. – 2016. – №.15 (5). – С.9-17.
3. N. Babyshkina, S. Vtorushin, M. Zavyalova, S. Patalyak, T. Dronova, N. Litviakov, E. Slonimskaya, J. Kzhyshkowska, N. Cherdyntseva, E. Choynzonov. The distribution pattern of ER α expression, ESR1 genetic variation and expression of growth factor receptors: association with breast cancer prognosis in Russian patients treated with adjuvant tamoxifen // *Clinical and Experimental Medicine*. – 2017. – Vol. 17(3). – P.383-393.
4. N. Babyshkina, M. Zavyalova, N. Tarabanovskaya, T. Dronova, N. Krakhmal, E. Slonimskaya, J. Kzhyshkowska, E. Choynzonov, N. Cherdyntseva. Predictive value of vascular endothelial growth factor receptor type 2 in triple-negative breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy // *Mol Cell Biochem*. – 2018. – Vol. 444 (1-2). – P.197-206.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

- доктора медицинских наук, Якубовской Марианны Геннадиевны, заведующей отделом химического канцерогенеза Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

- доктора медицинских наук, профессора Лазарева Александра Федоровича, заведующего кафедрой онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики с курсом дополнительного постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

- доктора медицинских наук, профессора Рукши Татьяны Геннадиевны, проректора по научной работе, заведующей кафедрой патологической физиологии им. проф. В.В. Иванова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора

В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

- доктора биологических наук, Рыковой Елены Юрьевны, ведущего научного сотрудника лаборатории молекулярной медицины Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук;

отзывы положительные, замечаний нет.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается сферой их научных и практических интересов в онкологии, что подтверждено научными, учебно-методическими публикациями и изобретениями.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- впервые разработан новый методологический подход к определению ожидаемой эффективности терапии и возможного исхода заболевания у больных с разными молекулярными подтипами РМЖ на основе комплексного анализа компонентов, ассоциированных с PI3K/Akt/mTOR-сигнальным путем;
- показано, что каждый молекулярный вариант РМЖ характеризуется специфическими особенностями генетического фона, экспрессионного и белкового профиля PI3K- ассоциированных маркеров;
- впервые определены маркеры терапевтической неэффективности тамоксифена у больных эстроген-зависимым РМЖ (высокий уровень экспрессии Akt и CD44⁺/IGF1R⁺ клеток, гетерогенный характер экспрессии ER α) и выявлены их особенности для пациенток люминального А (мутации *IGF1R* rs2016347, высокий уровень экспрессии EGFR и CD44⁺/CD24^{-/low}) и люминального В (мутации *ESR1* rs 2228480) подтипов;
- доказано предсказательное значение молекулярных показателей (мутации *EGFR* rs1468727 и *KDR* rs2071559, уровень экспрессии EGFR и VEGFR2) для определения вероятности клинического ответа на неoadъювантную химиотерапию у больных тройным негативным РМЖ.

Теоретическая значимость исследования обусловлена тем, что:

- получены новые фундаментальные данные о функциональных особенностях интегрального для опухоли сигнального пути PI3K/Akt/mTOR для разных молекулярных подтипов РМЖ;
- показано, что эффективность системного лечения при разных подтипах РМЖ может определяться регуляторным воздействием мембранных тирозинкиназ и эстрогеновых рецепторов на процессы ингибирования или активации PI3K/Akt/mTOR сигнального пути;
- сформирована концепция механизмов реализации чувствительных и резистентных фенотипов эстроген-зависимых и эстроген-независимых опухолей, в основе которых лежит изменение активности PI3K/Akt/mTOR при участии исследуемых элементов каскада.

Практическая значимость исследования обоснована тем, что:

- предложены математические модели прогнозирования риска прогрессирования на фоне адъювантной терапии тамоксифеном на основе

оценки полиморфных вариантов гена *ESR1* в локусе rs2228480 и характера распределения ERα в опухоли для эстроген-зависимых опухолей; состояния регионарных лимфоузлов, характера распределения ERα и уровня экспрессии EGFR в опухоли для люминального А варианта РМЖ;

- для предсказания ожидаемой эффективности неоадьювантной химиотерапии у больных тройным негативным РМЖ предложена математическая модель на основании комплексной оценки возраста пациенток и статуса белковой экспрессии VEGFR2 до предоперационной терапии;

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

работа выполнена на достаточном клиническом материале, высоком методологическом уровне с использованием современных молекулярно-генетических и иммуногистохимических методов. Обоснованность полученных результатов подтверждается корректной статистической обработкой материала. Выводы, сформулированные в диссертации, логически вытекают из представленного материала, научно обоснованы.

Личный вклад соискателя состоит в разработке дизайна исследования, непосредственном участии на этапах сбора биологического материала, проведении молекулярно-генетических и иммунологических исследований, оценке результатов исследования, их обработке, интерпретации, а также подготовке научных публикаций и оформлении диссертации.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, единой концепции, а также взаимосвязи полученных выводов с поставленными задачами.

На заседании 24.10.2019 года диссертационный совет принял решение присудить Бабышкиной Н.Н. ученую степень доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 - онкология. При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 20 докторов наук по специальности 14.01.12 - онкология, участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 20, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель

диссертационного совета

Чойизонов Евгений Лхаматирович

Ученый секретарь

диссертационного совета

Фролова Ирина Георгиевна

24.10.2019 г.

