

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.032.01, СОЗДАННОГО
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
БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от «06» марта 2025 г., № 5

О присуждении Жидковой Екатерине Михайловне, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Молекулярные механизмы действия новых селективных агонистов глюкокортикоидного рецептора на клетки рака молочной железы» по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия принята к защите «19» декабря 2024 года (протокол заседания №28) диссертационным советом 21.1.032.01, созданным на базе 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), 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, приказ о создании диссертационного совета Министерства науки и высшего образования Российской Федерации №105/нк от 11.04.2012 г., №561/нк от 03.06.2021 г.

Соискатель Жидкова Екатерина Михайловна, «22» апреля 1993 года рождения.

В 2017 году соискатель окончила федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский технологический университет» по специальности 19.04.01 Биотехнология.

Работает в должности младшего научного сотрудника лаборатории механизмов химического канцерогенеза отдела химического канцерогенеза научно-исследовательского института (НИИ) канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Диссертация выполнена в лаборатории механизмов химического канцерогенеза отделе химического канцерогенеза НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Экзамены кандидатского минимума сданы по дисциплинам: онкология - «17» февраля 2022 г., иностранный язык (английский) - «20» июня 2019 г., история и философия науки - «08» июня 2023 г. Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 16/2024 выдана «08» октября 2024 года в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель - доктор биологических наук, доцент Лесовая Екатерина Андреевна, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, НИИ канцерогенеза, отдел химического канцерогенеза, группа природных канцерогенов, старший научный сотрудник.

Официальные оппоненты:

Григорьева Эльвира Витальевна, доктор биологических наук, федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, лаборатория гликобиологии, заведующий лабораторией;

Татарский Виктор Вячеславович, кандидат биологических наук, федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биологии гена Российской академии наук, лаборатория молекулярной онкобиологии, заведующий лабораторией

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, в своем положительном отзыве, подписанном Боженко Владимиром Константиновичем, доктором медицинских наук, профессором, научно-исследовательский отдел молекулярной биологии и экспериментальной терапии опухолей, заведующий, и утвержденном Солодким Владимиром Алексеевичем, доктором медицинских наук, профессором, академиком РАН, указала, что диссертационная работа Жидковой Екатерины Михайловны «Молекулярные механизмы действия новых селективных агонистов глюкокортикоидного рецептора на клетки рака молочной железы» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение научной задачи по разработке подходов для повышения эффективности комбинированной химиотерапии пациентов с раком молочной железы, имеющей важное значение для фундаментальной и практической онкологии. Диссертационная работа соответствует всем требованиям пп. 9-14 «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 20 марта 2021 г. №426, от 11 сентября 2021 г. №1539, от 26 октября 2023 г. №1786, от 25 января 2024 г. №62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Соискатель имеет 21 опубликованную работу, в том числе по теме диссертации опубликовано 9 статей, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 3 работы.

В опубликованных работах представлены результаты оценки антипролиферативного действия CpдA и CpдA-03 в сравнении с дексаметазоном в отношении клеточных моделей рака молочной железы, оценки степени ядерной

транслокации и трансактивационного фосфорилирования глюкокортикоидного рецептора, а также изменения профиля экспрессии глюкокортикоид-зависимых генов под действием исследуемых соединений, описано получение меченого тритием дексаметазона и оптимизация методики оценки аффинности к глюкокортикоидному рецептору радиолигандным методом, изложены результаты оценки аффинности CpдA-03 в сравнении с дексаметазоном и CpдA к рецептору глюкокортикоидов.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах. Научные публикации написаны в соавторстве, при личном вкладе соискателя не менее 75%, объем научных изданий составляет 1,38 печатных листа. Статьи соискателя имеют научно-теоретический и научно-практический характер.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

Жидкова, Е.М. Молекулярные механизмы действия нового селективного агониста глюкокортикоидного рецептора в клетках рака молочной железы / Е.М. Жидкова, В.П. Максимова, Д.Д. Григорьева, В.З. Ширинян, М.Г. Якубовская, Е.А. Лесовая // Успехи молекулярной онкологии. – 2024. – Т. 11. – №3. – С. 92–102.

2. Badun, G. Preparation of tritium labeled dexamethasone phosphate and its application to assess the affinity of ligands for glucocorticoid receptors / G. Badun, E. Zhidkova, M. Chernysheva, A. Enikeev, M. Yakubovskaya, E. Lesovaya // Radiochemistry. – 2024. – Vol. 66. – №4. – P. 514–521.

3. Zhidkova, E.M. Synthesis and anti-cancer activity of the novel selective glucocorticoid receptor agonists of the phenylethanolamine series / E.M. Zhidkova, L.R. Tilova, T.I. Fetisov, K.I. Kirsanov, E.P. Kulikov, A.D. Enikeev, I.V. Budunova, G.A. Badun, M.G. Chernysheva, V.Z. Shirinian, M.G. Yakubovskaya, E.A. Lesovaya // International Journal of Molecular Sciences. – 2024. – Vol. 25. – №16. – P. 8904.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы из:

акционерного общества «АВВА РУС», г. Москва. Отзыв подписан Ереминой Натальей Вахитовной, кандидатом биологических наук, менеджером

инновационных проектов отдела исследований. В отзыве указано, что диссертационная работа Жидковой Е.М. на тему «Молекулярные механизмы действия новых селективных агонистов глюкокортикоидного рецептора на клетки рака молочной железы» является законченной научной работой, которая решает актуальную для современной онкологии проблему усовершенствования терапевтических подходов в лечении рака молочной железы и других солидных злокачественных новообразований. По своей актуальности, объему и научно-практической значимости полученных автором результатов диссертационная работа соответствует всем требованиям пп. 9-14 «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 20 марта 2021 г. №426, от 11 сентября 2021 г. №1539, от 26 октября 2023 г. №1786, от 25 января 2024 г. №62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а Жидкова Екатерина Михайловна заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия;

федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича», г. Москва. Отзыв подписан Ждановым Дмитрием Дмитриевичем, доктором биологических наук, заведующим лабораторией медицинской биотехнологии, главным научным сотрудником. В отзыве указано, что критически важных по автореферату замечаний нет. В диссертационной работе Жидковой Е.М. на тему «Молекулярные механизмы действия новых селективных агонистов глюкокортикоидного рецептора на клетки рака молочной железы» осуществлено решение имеющей значение для онкологии научной задачи по разработке средств, повышающих эффективность и безопасность терапии злокачественных новообразований. По степени актуальности, новизне, научной и практической значимости полученных результатов диссертационная работа

Жидковой Е.М. соответствует всем требованиям пп. 9-14 «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 20 марта 2021 г. №426, от 11 сентября 2021 г. №1539, от 26 октября 2023 г. №1786, от 25 января 2024 г. №62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а Жидкова Екатерина Михайловна заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия;

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», г. Москва. Отзыв подписан Копеиной Гелиной Сергеевной, доктором биологических наук, ведущим научным сотрудником лаборатории исследования механизмов апоптоза факультета фундаментальной медицины. В отзыве указано, что диссертация Жидковой Екатерины Михайловны на тему «Молекулярные механизмы действия новых селективных агонистов глюкокортикоидного рецептора на клетки рака молочной железы» является научно-квалификационной работой, в которой осуществлено решение имеющей важное значение для онкологии научной задачи по разработке средств, повышающих эффективность и безопасность терапии злокачественных новообразований. По степени актуальности, новизне, научной и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Жидковой Е.М. соответствует всем требованиям пп. 9-14 «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 20 марта 2021 г. №426, от 11 сентября 2021 г. №1539, от 26 октября 2023 г. №1786, от 25 января 2024 г. №62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени

кандидата биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что Григорьева Эльвира Витальевна, доктор биологических наук, и Татарский Виктор Вячеславович, кандидат биологических наук, выбраны из числа компетентных в соответствующей отрасли науки ученых, являющихся экспертами по специальности диссертации, имеющих публикации в соответствующей сфере исследования и давших на это свое согласие.

Ведущая организация, федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, выбрана как центр, широко известный своими достижениями в области клинической и фундаментальной 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:

разработана новая научная идея о рационализации использования лигандов рецептора глюкокортикоидов в терапии рака молочной железы, что позволило выявить качественно новые закономерности биологического действия исследуемых соединений;

предложена оригинальная научная гипотеза о наличии специфической активности лекарственных препаратов класса лигандов глюкокортикоидного рецептора/селективных агонистов глюкокортикоидного рецептора (SEGRA) в отношении клеток рака молочной железы различных молекулярных подтипов, а также идея о потенциальном применении препаратов класса SEGRA для устранения нежелательных эффектов, опосредованных трансактивацией глюкокортикоидного рецептора;

доказана перспективность использования препаратов класса SEGRA в комплексной терапии рака молочной железы;

введена экспериментальная модель, основанная на генетически модифицированных линиях рака молочной железы с достоверно измененным уровнем экспрессии рецептора глюкокортикоидов, которая может быть использована в научно-исследовательских работах, посвященных исследованию роли глюкокортикоидного рецептора в биологических процессах, протекающих в опухолевых клетках.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана роль препаратов класса глюкокортикоидов в инициации метастазирования рака молочной железы тройного негативного подтипа, а также наличие биологической активности соединений группы SEGRA (CpdA и CpdA-03) в отношении клеток рака молочной железы;

применительно к проблематике диссертации результативно **использован** комплекс молекулярно-биологических экспериментальных методов исследования, в том числе, данные об антипролиферативной активности получены путем прямого подсчета клеток после долгосрочной инкубации с исследуемыми препаратами и подтвержден анализом распределения клеток по фазам клеточного цикла в полученных образцах, отсутствие трансактивационных эффектов CpdA-03 показано методом Вестерн-блот анализа и подтверждено методом количественной ПЦР, степень аффинности CpdA-03 к рецептору определена методом радиолигандного анализа в клеточной системе и проведено *in silico* моделирование взаимодействия рецептора с лигандом, а также для обработки экспериментально полученных данных применены адекватные статистические критерии, позволяющие сделать однозначный вывод о высокой достоверности описанных в диссертационной работе результатов;

изложены доказательства усиления метастазирования рака молочной железы тройного негативного подтипа при действии глюкокортикоида дексаметазона и определены факторы, ответственные за наблюдаемые эффекты:

при инкубации клеток тройного негативного рака молочной железы с дексаметазоном в течение 120 часов наблюдается статистически значимое усиление направленной миграции клеток через поры камер Бойдена, а также в модельной линии тройного негативного рака молочной железы после инкубации с дексаметазоном наблюдалось снижение белков, образующих структуры межклеточных контактов (белки семейства коннексинов);

раскрыты основные преимущества и относительная безопасность использования соединений класса SEGRA в комплексной терапии рака молочной железы, а именно получены данные об аффинности SpdA-03 к глюкокортикоидному рецептору, а также о высокой стабильности исследуемого соединения, также показано рецептор-зависимое антипролиферативное действие препарата в отношении клеток рака молочной железы различных молекулярных подтипов;

изучены биологические и физико-химические свойства SEGRA SpdA-03, связи уровня рецептора с ответом клеток рака молочной железы на воздействие лигандов глюкокортикоидного рецептора, динамика ядерной транслокации и фосфорилирования глюкокортикоидного рецептора при различных временах инкубации клеток с исследуемыми препаратами, а также изменения в профиле экспрессии генов и белков в клетках рака молочной железы различных молекулярных подтипов при действии рассматриваемых лигандов глюкокортикоидного рецептора;

проведена модернизация существующих клеточных моделей и методов оценки биологического действия лигандов глюкокортикоидного рецептора путем получения панели генетически модифицированных клеточных линий рака молочной железы различных молекулярных подтипов с подавлением экспрессии глюкокортикоидного рецептора более, чем на 80%.

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

разработаны и внедрены в планы экспериментальных работ научно-

исследовательского института канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России универсальные методики оценки вклада экспрессии глюкокортикоидного рецептора в наблюдаемые биологические эффекты, основанные на использовании генетически модифицированных клеточных линий;

определены перспективы практического использования полученных результатов и разработанных моделей в фундаментальных исследованиях, для изучения роли молекулярных механизмов трансрепрессии/трансактиваии глюкокортикоидного рецептора в патогенезе опухолей различного происхождения;

создана теоретическая и практическая база для разработки и оптимизации протоколов проведения доклинических и клинических исследований по повышению эффективности комплексной терапии пациентов с раком молочной железы, а также другими типами злокачественных новообразований, предполагающих глюкокортикоидную терапию;

представлены рекомендации по проведению анализа уровня глюкокортикоидного рецептора для оценки риска нежелательных последствий при назначении глюкокортикоидов в терапии рака молочной железы, а также рекомендации по отслеживанию динамики уровня экспрессии глюкокортикоидного рецептора для определения вероятности развития отдаленных метастазов у пациентов с тройным негативным раком молочной железы, принимавшим курсы глюкокортикоидов.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты получены на современном высокотехнологичном оборудовании с использованием необходимых внешних стандартов, высокая воспроизводимость результатов исследования достигнута проведением трех и более биологических повторов, достоверность сформулированных выводов подтверждается использованием альтернативных методов для подтверждения каждого результата.

теория построена на тщательном анализе научной литературы и известных фактах по теме диссертации, в том числе эпидемиологических исследованиях о

взаимосвязи активации глюкокортикоидного рецептора с прогнозом течения и ответа на терапию рака молочной железы;

идея базируется на анализе опубликованных рецензируемых работ, обобщающих имеющиеся разрозненные данные о влиянии глюкокортикоидов и активации глюкокортикоидного рецептора в клетках на патогенез рака молочной железы;

использованы современные экспериментальные методики молекулярной и клеточной биологии и физической химии, сертифицированное высокоточное оборудование, которые позволили получить однозначно интерпретируемые результаты;

установлено, что препараты группы SEGRA имеют ряд существенных преимуществ перед глюкокортикоидами: обладая высокой степенью сродства к рецептору, CpдA и CpдA-03 не индуцируют его фосфорилирование и трансактивацию, и в тоже время обладают рецептор-опосредованным антипролиферативным действием в отношении клеток рака молочной железы различных подтипов, а также, в отличие от глюкокортикоида дексаметазона, не стимулируют миграцию опухолевых клеток;

использованы оптимальные подходы к обработке первичных данных (применение критерия Колмогорова-Смирнова для определения нормальности сравниваемых выборок, теста Стьюдента для сравнения выборок нормального распределения и дисперсионного анализа с применением критерия Даннета для сравнения трех и более выборок), что позволило получить достоверные результаты.

Личный вклад соискателя состоит в: непосредственном участии соискателя в получении исходных данных и проведении научных экспериментов, с последующей обработкой и интерпретацией полученных данных, личном участии в апробации результатов исследования, в том числе, подготовке основных публикаций по выполненной работе и представлении результатов на научных мероприятиях.

