

### **ПРОТОКОЛ № 3**

Заседания Диссертационного совета Д001.017.01 по защите диссертаций на соискание степени кандидата наук, доктора наук на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России от 6 февраля 2020 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. Бохян В.Ю., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
5. Бочарова О.А., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
6. Вашакмадзе Л.А., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
7. Гарин А.М., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
8. Глушанкова Н.А., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
9. Гурцевич В.Э., д.м.н., 14.01.12 «биологические науки»
10. Жордания К.И., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
11. Заботина Т.Н., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
12. Карпухин А.В., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
13. Котельников А.Г., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
14. Красильников М.А., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
15. Лихтенштейн А.В., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
16. Петерсон С.Б., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
17. Поддубный Б.К., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»

#### **ПОВЕСТКА ДНЯ:**

1. Защита диссертации Субботиной Натальи Николаевны «Роль высокодозной химиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови в преодолении терапевтической резистентности при злокачественных опухолях крайне неблагоприятного прогноза у детей», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология;

2. Обсуждение вопроса о приеме к защите диссертации Кирсанова Кирилла Игоревича «Узкобороздочные лиганды в канцерогенезе и противоопухолевой терапии», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.01.12 – Онкология;

3. Обсуждение вопроса о приеме к защите диссертации Фетисова Тимура Игоревича «Молекулярные механизмы действия негенотоксичных ДНК-тропных препаратов кураксина CBL0137 и диминазена на клетки опухолей системы крови», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология;

4. Обсуждение вопроса о приеме к защите диссертации Тимошкиной Екатерины Валерьевны «Разработка рациональной тактики лучевой терапии при различных вариантах реконструктивно-пластических операций у больных раком молочной железы», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – Онкология и 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия;

5. Обсуждение вопроса о приеме к защите диссертации Быстрицкой Дарьи Александровны «Факторы прогноза злокачественных трофобластических опухолей», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология;

6. Обсуждение вопроса о принятии к предварительному рассмотрению и созданию экспертной комиссии по диссертации Покатаева Ильи Анатольевича «Консервативное лечение пациентов с местнораспространенным и метастатическим раком поджелудочной железы», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология;

7. Обсуждение вопроса о принятии к предварительному рассмотрению и созданию экспертной комиссии по диссертации Секерской Марии Николаевны на тему «Оптимизация хирургических подходов в лечении больных распространенным раком яичников», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

## I. СЛУШАЛИ:

Защиту диссертации Субботиной Натальи Николаевны на тему «Роль высокодозной химиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови в преодолении терапевтической резистентности при злокачественных опухолях крайне неблагоприятного прогноза у детей», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология

### **Научный консультант:**

Менткевич Георгий Людомирович, доктор медицинских наук, профессор, Закрытое акционерное общество Клиника восстановительной интервенционной неврологии и терапии «Нейровита», заместитель генерального директора по лечебной работе – главный врач.

### **Официальные оппоненты:**

Иванова Надежда Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы», онкологическое отделение, заведующая.

Масчан Михаил Александрович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель генерального директора; Высшая школа молекулярной и экспериментальной медицины, директор;

Турабов Иван Александрович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра детской хирургии, 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 своем положительном отзыве, составленном Феденко А.А., доктором медицинских наук, заведующим отделом лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России и утвержденном Костиным А.А, доктором медицинских наук, членом-корреспондентом РАН, заместителем генерального директора ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, указала, что диссертационная работа Субботиной Натальи Николаевны «Роль высокодозной химиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови в преодолении терапевтической резистентности при злокачественных опухолях крайне неблагоприятного прогноза у детей» является законченной научно-квалификационной работой, которая на основании выполненных автором исследований и разработок вносит крупный вклад в решение актуальной проблемы онкологии относительно терапевтической резистентности опухолевых заболеваний у детей. Диссертация 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. № 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 доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

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

Клиники МЕДСИ в Боткинском проезде, г. Москва. Отзыв подписан главным онкологом МЕДСИ, доктором медицинских наук, профессором, академиком РАН Давыдовым М.И. В отзыве говорится, что диссертационная работа Субботиной Н.Н. является законченным научно-квалификационным

исследованием, которое 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. № 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 доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология;

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. Отзыв подписан заведующим кафедрой гематологии и клеточной терапии Института усовершенствования врачей, доктором медицинских наук, профессором Мельниченко В.Я. В отзыве указано, что по своей актуальности, объему и качеству проведенных исследований диссертация соответствует всем 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. № 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 доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология;

государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Областная детская клиническая больница», г. Екатеринбург. В отзыве, составленном кандидатом медицинских наук Фечиной Л.Г., говорится, что диссертация Субботиной Н.Н. является законченным научно-квалификационным исследованием, которое 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. № 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 доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология;

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург. Отзыв подписан ведущим научным сотрудником научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, заведующей отделением химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей. Доктором медицинских наук Кулевой С.А. В отзыве говорится, что диссертация является законченным научно-квалификационным исследованием, в котором решена научная проблема, имеющая важное значение для практического здравоохранения в области детской онкологии. Работа соответствует всем требованиям пункта 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. № 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 доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология;

федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, г. Москва. В отзыве, составленном доктором медицинских наук, профессором Рукавицыным О.А., говорится, что диссертация Субботиной Н.Н. является законченным научно-квалификационным исследованием, которое 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. № 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 доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

Отзывы целиком положительные, замечаний нет.

#### ПОСТАНОВИЛИ:

1. На основании результатов тайного голосования (из утвержденного 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 — нет) считать, что диссертация соответствует требованиям ВАК при Минобрнауки России, предъявляемым к диссертациям на соискание степени доктора наук и присудить Субботиной Н.Н. ученую степень доктора 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 Субботиной Н.Н. прилагается).

#### II. СЛУШАЛИ:

Обсуждение вопроса о приеме к защите диссертации Кирсанова Кирилла Игоревича «Узкобороздочные лиганды в канцерогенезе и противоопухолевой терапии», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

#### ПОСТАНОВИЛИ:

Принять к официальной защите диссертацию Кирсанова К.И. «Узкобороздочные лиганды в канцерогенезе и противоопухолевой терапии».

В качестве **официальных оппонентов** рекомендуются:

Барлев Николай Анатольевич, доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией регуляции экспрессии генов федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт цитологии Российской академии наук»

Бойчук Сергей Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей патологии; декан медико-биологического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Чердынцева Надежда Викторовна, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной работе федерального государственного бюджетного научного учреждения Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; заведующая лабораторией молекулярной онкологии и иммунологии НИИ онкологии ФГБНУ Томский НИМЦ.

В качестве **ведущего учреждения** рекомендуется Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защиту диссертации запланировать на июнь 2020 г.

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

### III. СЛУШАЛИ:

Обсуждение вопроса о приеме к защите диссертации Фетисова Тимура Игоревича «Молекулярные механизмы действия негенотоксичных ДНК-тропных препаратов кураксина CBL0137 и диминазена на клетки опухолей системы крови», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

#### ПОСТАНОВИЛИ:

Принять к официальной защите диссертацию Фетисова Т.И. «Молекулярные механизмы действия негенотоксичных ДНК-тропных препаратов кураксина CBL0137 и диминазена на клетки опухолей системы крови».

В качестве **официальных оппонентов** рекомендуются:

Анисимов Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, профессор член-корреспондент РАН, руководитель отдела канцерогенеза и онкогеронтологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Григорьева Эльвира Витальевна, доктор биологических наук, заведующая лабораторией гликобиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

В качестве **ведущего учреждения** рекомендуется федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (приволжский) федеральный университет»

Защиту диссертации запланировать на апрель 2020 г.

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

#### IV. СЛУШАЛИ:

Обсуждение вопроса о приеме к защите диссертации Тимошкиной Екатерины Валерьевны «Разработка рациональной тактики лучевой терапии при различных вариантах реконструктивно-пластических операций у больных раком молочной железы», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – Онкология и 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия.

## ПОСТАНОВИЛИ:

Принять к официальной защите диссертацию Тимошкиной Е.В. «Разработка рациональной тактики лучевой терапии при различных вариантах реконструктивно-пластических операций у больных раком молочной железы».

В качестве **официальных оппонентов** рекомендуются:

Чуприк-Малиновская Татьяна Петровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением радиотерапии федерального государственного бюджетного учреждения «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации.

Зикиряходжаев Азиз Дильшодович, доктор медицинских наук, заведующий отделением онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института имени П. А. Герцена - филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В качестве **ведущего учреждения** рекомендуется федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

Тюрин Игорь Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой рентгенологии и радиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Тюрин И.Е. является членом диссертационного совета Д 208.071.05 при ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Каралкин Анатолий Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением радиоизотопной диагностики государственного

бюджетного учреждения здравоохранения города. Москвы «Первая Градская больница №1 имени Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения города Москвы. Каралкин А.В. является членом диссертационного совета Д 999.223.02 при ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Сотников Владимир Михайлович, медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией лучевой терапии федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Сотников В.М. является членом диссертационного совета Д 208.081.01 при ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России

Защиту диссертации запланировать на май 2020 г.

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

#### V. СЛУШАЛИ:

Обсуждение вопроса о приеме к защите диссертации Быстрицкой Дарьи Александровны «Факторы прогноза злокачественных трофобластических опухолей», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

#### ПОСТАНОВИЛИ:

Принять к официальной защите диссертацию Быстрицкой Д.А. «Факторы прогноза злокачественных трофобластических опухолей».

В качестве **официальных оппонентов** рекомендуются:

Толокнов Борис Олегович, доктор медицинских наук, профессор (14.01.12 – Онкология);

Урманчеева Адилия Феттеховна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения онкогинекологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры онкологии

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (14.01.12 – Онкология)

В качестве **ведущего учреждения** рекомендуется федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защиту диссертации запланировать на май 2020 г.

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

#### VI. СЛУШАЛИ:

Обсуждение вопроса о принятии к предварительному рассмотрению и созданию экспертной комиссии по диссертации Покатаева Ильи Анатольевича «Консервативное лечение пациентов с местнораспространенным и метастатическим раком поджелудочной железы», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

#### ПОСТАНОВИЛИ:

1. Принять к предварительному рассмотрению диссертацию Покатаева И.А. «Консервативное лечение пациентов с местнораспространенным и метастатическим раком поджелудочной железы».

2. Создать экспертную комиссию в составе:

— д.м.н., профессора Гарина А.М.

— д.м.н., профессора Котельникова А.Г.

— д.б.н., профессора Карпухина А.В.

## VII. СЛУШАЛИ:

Обсуждение вопроса о принятии к предварительному рассмотрению и создании экспертной комиссии по диссертации Секерской Марии Николаевны на тему «Оптимизация хирургических подходов в лечении больных распространенным раком яичников», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

## ПОСТАНОВИЛИ:

1. Принять к предварительному рассмотрению диссертацию Секерской М.Н. «Оптимизация хирургических подходов в лечении больных распространенным раком яичников».

2. Создать экспертную комиссию в составе:

- д.м.н., профессора Жордания К.И.
- д.м.н., профессора Вашакмадзе Л.А.
- д.м.н., профессора Петерсона С.Б.

Заместитель председателя  
диссертационного совета,  
д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН

Заридзе Д.Г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
д.м.н., профессор

Кадагидзе З.Г.

6 февраля 2020 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 ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

дата защиты 6 февраля 2020 г., протокол № 3

О присуждении Субботиной Наталье Николаевне, гражданину Российской Федерации, степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Роль высокодозной химиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови в преодолении терапевтической резистентности при злокачественных опухолях крайне неблагоприятного прогноза у детей» в виде рукописи по специальности 14.01.12 – Онкология принята к защите 26 сентября 2019 года, протокол №27, 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 Субботина Наталья Николаевна, 1982 года рождения, в 2005 году окончила с отличием Российский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию Российской Федерации по специальности «Педиатрия».

В 2010 году защитила диссертацию «Режимы кондиционирования со сниженной интенсивностью при проведении аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в детской онкогематологии» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология в диссертационном совете при федеральном государственном

бюджетном учреждении «Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина» РАМН. Диплом ДКН № 118800.

В период подготовки диссертации соискатель работала в должности старшего научного сотрудника отделения реанимации и интенсивной терапии научно-исследовательского института (НИИ) детской онкологии и гематологии 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 настоящее время работает в должности врача-онколога клинической больницы №2 Акционерного общества «Группа компаний «Медси»

Диссертация выполнена в отделении реанимации и интенсивной терапии НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

**Научный консультант:**

Менткевич Георгий Людомирович, доктор медицинских наук, профессор, Закрытое акционерное общество Клиника восстановительной интервенционной неврологии и терапии «Нейровита», заместитель генерального директора по лечебной работе – главный врач

**Официальные оппоненты:**

Иванова Надежда Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы», онкологическое отделение, заведующая.

Масчан Михаил Александрович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения

Российской Федерации, заместитель генерального директора; Высшая школа молекулярной и экспериментальной медицины, директор;

Турабов Иван Александрович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра детской хирургии, 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 своем положительном отзыве, составленном Феденко А.А., доктором медицинских наук, заведующим отделом лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России и утвержденном Костиным А.А, доктором медицинских наук, членом-корреспондентом РАН, заместителем генерального директора ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, указала, что диссертационная работа Субботиной Натальи Николаевны «Роль высокодозной химиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови в преодолении терапевтической резистентности при злокачественных опухолях крайне неблагоприятного прогноза у детей» является законченной научно-квалификационной работой, которая на основании выполненных автором исследований и разработок вносит крупный вклад в решение актуальной проблемы онкологии относительно терапевтической резистентности опухолевых заболеваний у детей. Диссертация 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. № 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 доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

Соискатель имеет 30 научных публикаций, из них по теме диссертации — 30, из них 10 статей опубликовано в журналах, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных Субботиной Н.Н. работах. Научные публикации написаны в соавторстве, при личном вкладе соискателя не менее 90%, общий объем научных изданий составляет 6 печатных листов. Статьи соискателя имеют научно-теоретический и научно-практический характер. В опубликованных работах отражены основные положения относительно эффективности терапевтических подходов, основанных на трансплантации гемопоэтических клеток крови, для повышения выживаемости детей с рецидивными и рефрактерными формами онкологических заболеваний, в том числе опухолей ЦНС.

**Наиболее значимые работы по теме диссертации:**

1. Субботина, Н.Н. Режимы кондиционирования со сниженной интенсивностью. Современный взгляд и собственный опыт применения в детской онкологии / Н.Н. Субботина // *Детская онкология* – 2009. – № 3-4, – С. 3-14.
2. Субботина, Н.Н. Эффект «трансплантат-против-опухоли» у пациентов с миелоидными лейкозами после гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / И.С. Долгополов, В.К. Бояршинов, А.А. Исаев, Л.Ю. Андреева, И.А. Демидова, Р.С. Равшанова, Г.Л. Менткевич // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. – 2006. – №4. – С.10-14.
3. Бабелян, С.С. Высокодозная химиотерапия с поддержкой периферическими стволовыми клетками в лечении медуллобластомы у детей старше трех лет: результаты собственного исследования / С.С. Бабелян, Н.Н. Субботина, С.К. Горелышев, И.С. Долгополов, Г.Л. Менткевич, В.К. Бояршинов, Р.И. Пименов // *Современная онкология*. – 2014. – № 1. – С. 60-64.

4. Долгополов, И.С. Результаты и методика сбора стволовых клеток периферической крови у детей и подростков / И.С. Долгополов, Р.И. Пименов, В.К. Бояршинов, Н.Н. Субботина, Л.Ю. Гривцова, Д.М. Мхеидзе, Г.Л. Менткевич // Онкопедиатрия. – 2014. – № 1. – С. 40-45.

5. Субботина, Н.Н. Гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей с острыми миелоидными лейкозами: эволюция метода и собственные данные / Н.Н. Субботина, И.С. Долгополов, Р.И. Пименов, В.К. Бояршинов, А.В. Попа, Г.Л. Менткевич // Клиническая онкогематология. – 2014. – № 2. – С. 131-136.

6. Субботина, Н.Н. Некоторые аспекты трансплантации костного мозга у пациентов с крайне неблагоприятным прогнозом острого лимфобластного лейкоза: обзор литературы и собственное наблюдение / Н.Н. Субботина, И.С. Долгополов, Р.И. Пименов, В.К. Бояршинов, А.В. Попа, В.В. Дайлидите, Г.Л. Менткевич // Клиническая онкогематология. – 2015. – № 3. – С. 331-336.

7. Попа, А.В. Ингибиторы гистондеацетилазы и ДНК-метилтрансферазы в лечении детей, больных острым миелоидным лейкозом, их эффективность и место в терапии / А.В. Попа, В.С. Немировиченко, Е.В. Флейшман, О.И. Сокова, Н.Н. Субботина, И.Н. Серебрякова, Л.Ю. Гривцова, Г.Л. Менткевич // Российский журнал детской гематологии и онкологии – 2016. – № 4. – С. 48-54

8. Дайлидите, В.В. Опыт применения тиофосамида в режимах высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у детей старше 3 лет с медуллобластомой высокого риска: ретроспективное когортное исследование. / В.В. Дайлидите, Н.Н. Субботина, И.С. Долгополов, А.В. Попа, А.С. Левашов, С.С. Бабеян, В.К. Бояршинов, С.Р. Загидуллина, Г.Л. Менткевич // Онкопедиатрия. – 2018. – №2. – С.112-119

9. Субботина, Н.Н. Реакция «трансплантат против хозяина» после гаплоидентичной родственной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с онкологическими заболеваниями, режимы профилактики и влияние на противоопухолевый эффект: ретроспективное когортное

исследование/ Н.Н. Субботина, И.С. Долгополов, В.В. Дайлидите, В.К. Бояршинов, Г.Л. Менткевич // Онкопедиатрия. – 2019. – №2. – С. 113-122

10. Субботина, Н.Н. Режим высокодозной химиотерапии в сочетании с радиотерапией MIBG I131 в лечении пациентов с нейробластомой группы высокого риска: когортное исследование / Н.Н. Субботина, И.С. Долгополов, В.В. Дайлидите, В.К. Бояршинов, М.В. Рубанская, Д.К. Фомин, Е.А. Журавель, Ф.С. Шукюрли, Г.Л. Менткевич // Онкопедиатрия. – 2019. – №2 – С. 106-112.

#### **На диссертацию и автореферат поступил отзыв из**

Клиники МЕДСИ в Боткинском проезде, г. Москва. Отзыв подписан главным онкологом МЕДСИ, доктором медицинских наук, профессором, академиком РАН Давыдовым М.И. В отзыве говорится, что диссертационная работа Субботиной Н.Н. является законченным научно-квалификационным исследованием, которое 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. № 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 доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология;

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. Отзыв подписан заведующим кафедрой гематологии и клеточной терапии Института усовершенствования врачей, доктором медицинских наук, профессором Мельниченко В.Я. В отзыве указано, что по своей актуальности, объему и качеству проведенных исследований диссертация соответствует всем 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. № 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 доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология;

государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Областная детская клиническая больница», г. Екатеринбург. В отзыве, составленном кандидатом медицинских наук Фечиной Л.Г., говорится, что диссертация Субботиной Н.Н. является законченным научно-квалификационным исследованием, которое 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. № 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 доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология;

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург. Отзыв подписан ведущим научным сотрудником научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, заведующей отделением химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей. Доктором медицинских наук Кулевой С.А. В отзыве говорится, что диссертация является законченным научно-квалификационным исследованием, в котором решена научная проблема, имеющая важное значение для практического здравоохранения в области детской онкологии. Работа соответствует всем требованиям пункта 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. № 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 доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология;

федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, г. Москва. В отзыве, составленном доктором медицинских наук, профессором Рукавицыным О.А., говорится, что диссертация Субботиной Н.Н. является законченным научно-квалификационным исследованием, которое 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. № 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 доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора 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, в том числе онкогематологии и химиотерапии, 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 и терапевтические подходы, основанные на трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) для улучшения результатов лечения детей с рецидивными и рефрактерными формами онкологических заболеваний, в том числе опухолей центральной нервной системы.

**Предложены** оригинальные суждения по заявленной тематике, на основании которых разработаны положения и персонализированный подход к проведению режимов кондиционирования перед аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, основанный на изучении клинических и биологических особенностей заболевания пациента, разработана методика проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от частично-совместимых доноров без применения очистки трансплантата от иммунокомпетентных клеток, определены оптимальные режимы высокодозной химиотерапии (ВДХТ) консолидации при различных рецидивных и рефрактерных формах онкологических заболеваний у детей.

**Доказано,** что своевременное планирование и использование трансплантационных подходов в рамках программного лечения улучшает результаты лечения детей и подростков с прогностически неблагоприятными формами онкогематологических заболеваний и способствует повышению их выживаемости.

**Введены** новые научно обоснованные методики профилактики и лечения реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) в условиях частично-совместимой трансплантации гемопоэтических стволовых клеток без применения лимфодеплеции, алгоритм выбора персонифицированного режима кондиционирования при резистентных лейкозах и оптимальные с точки зрения эффективности и безопасности простые и комбинированные режимы консолидации с последующей ауто-трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток для пациентов с различными вариантами солидных опухолей и лимфомой Ходжкина.

**Теоретическая значимость исследования** обоснована тем, что:

на основании большого количества пациентов, которым проводилось лечение, доказаны положения, вносящие вклад в расширение представлений о роли трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в детской онкологии. Разработанные оригинальные подходы к консолидации на основе комбинации высокодозной химиотерапии с другими методами противоопухолевого воздействия (эпигенетическими, радиологическими, в т.ч. таргетной направленности) демонстрирует возможность применения и эффективность персонализированного подхода в трансплантации. Предложенный программный терапевтический подход с применением метода трансплантации гемопоэтических стволовых клеток позволил повысить выживаемость детей и подростков с рецидивными и рефрактерными формами онкологических заболеваний.

На большом клиническом материале проанализированы способы достижения максимальной эффективности лечения детей и подростков с конкретными онкологическими заболеваниями в контексте применения ТГСК. Доказано, что развитие после аллогенной ТГСК контролируемой РТПХ наряду с персонализированным подходом к режимам кондиционирования ассоциируется с повышением выживаемости пациентов со злокачественными гематологическими заболеваниями; ВДХТ как сама по себе, так и в составе комбинированной консолидации играет значительную роль в повышении выживаемости пациентов с неблагоприятными формами опухолей семейства саркомы Юинга, нейробластомы, лимфомы Ходжкина; выбор режима ВДХТ на основе алкилирующего агента с низкой молекулярной массой позволяет проводить эффективную и относительно безопасную консолидацию пациентам с медуллобластомой, кроме того позволяет существенно редуцировать дозу краниоспинального облучения пациентов с диссеминированной медуллобластомой; режимы ВДХТ на основе треоосульфана являются оптимальными с точки зрения безопасности и эффективности в лечении пациентов с саркомой Юинга и нейробластомой. Показано, что добавление к «базовому» режиму блоков и препаратов, показавших наибольшую эффективность в рамках предшествующего ТГСК лечения у конкретного пациента

(персонализированный подход) позволяет достичь длительной ремиссии у части пациентов, обреченных в отсутствие данной методики на быстрое прогрессирование болезни.

**Установлено**, что внедрение персонализированных подходов к ТГСК в составе программного лечения позволяет преодолевать терапевтическую резистентность опухоли, и дает возможность пациентам достичь полного излечения.

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

**внедрены** разработанные подходы к терапии консолидации, основанные на методе ТГСК, в протоколы, применяемые в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России;

**определены** перспективы практического применения полученных результатов для повышения эффективности лечения детей и подростков с рефрактерными злокачественными онкогематологическими заболеваниями;

**созданы** научно обоснованные практические рекомендации по применению ТГСК в рамках программного лечения детей, страдающих злокачественными заболеваниями;

**представлены** предложения по направлениям дальнейших исследований, целью которых является повышение эффективности лечения детей с онкологическими заболеваниями.

**Оценка достоверности результатов** исследования выявила, что диссертационная работа выполнена на высоком научно-методическом уровне и основывается на большом клиническом материале (278 пациентов). Примененные методики соответствовали цели и задачам исследования.

**Разработка теории и построение идеи** настоящего исследования основывалось на данных ранее проведенных исследований, показавших необходимость, разработки новых способов преодоления резистентности опухолей к терапии и определения роли и места ТГСК в детской онкологии. В условиях определения новых принципов стратификации опухолей по группам

риска показания к ТГСК сдвигаются в сторону наиболее тяжелых терапевтических ситуаций, когда необходимо находить и использовать новые подходы для достижения положительного результата лечения. Платформа ТГСК позволяет обеспечить две терапевтические составляющие: обеспечение консолидации и замену иммунной системы. В представленной работе используются обе составляющие и изучены способы максимально эффективного их применения с помощью комбинации ВДХТ с радиационным и эпигенетическим воздействием, а также с помощью создания модели управляемой РТПХ. Для некоторых категорий пациентов показаны принципы индивидуализации терапии при планировании ТГСК. Примененный в работе метод аллогенной ТГСК позволяет увеличить доступность данной терапевтической опции для пациентов, так как не требует длительного времени и существенных финансовых затрат, ассоциированных с поиском доноров в регистрах.

**Установлено,** что предлагаемый подход к применению ТГСК в лечении детей и подростков со злокачественными онкологическими заболеваниями имеет преимущества по сравнению со стандартными подходами, поскольку позволяет улучшить отдаленные результаты лечения пациентов с неблагоприятными формами лейкозов, лимфомы Ходжкина, нейробластомы, медуллобластомы, опухолей семейства саркомы Юинга за счет преодоления терапевтической резистентности опухоли у части пациентов.

**Использованы** современные методики получения и статистической обработки информации. Исследование проведено на большом однородном клиническом материале: включены данные о проведении аллогенной ТГСК 79 пациентам и ВДХТ консолидации с ауто-ТГСК 199 пациентам с различными онкологическими заболеваниями, характеризующимися самым неблагоприятным прогнозом на излечение. Все пациенты получали лечение в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России в 1996—2019 гг. Применялись современные методики обработки информации: в рамках статистического анализа проведено вычисление медиан

исследуемых признаков, построение кривых дожития по методу Каплана-Майера, а также сравнительный анализ качественных признаков, в частности частоты объективных эффектов с использованием критерия  $\chi^2$  или точного критерия Фишера для малых выборок; сравнительный анализ отдаленных результатов лечения проводился с использованием лог-рангового критерия и критерия Breslow; различия между группами по каждому признаку считались статистически значимыми при значении  $p < 0,05$ ; статистический анализ проводился с применением пакета программ Statistical Package for the Social Sciences software program (version 21.0; SPSS Inc.Chicago, IL).

**Личный вклад соискателя состоит** в планировании всех этапов диссертационной работы; проведении анализа мировой литературы по данной научной тематике, в консультировании и ведении пациентов и доноров на всех этапах трансплантационного процесса, в получении, анализе и интерпретации полученных данных, в апробации, внедрении и публикации результатов исследования.

### **Выводы диссертационного совета**

Диссертационная работа Субботиной Натальи Николаевны «Роль высокодозной химиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови в преодолении терапевтической резистентности при злокачественных опухолях крайне неблагоприятного прогноза у детей» является самостоятельным и законченным научно-квалификационным исследованием. Совокупность сформулированных в ней научных положений можно квалифицировать как крупное достижение в развитии детской 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 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 доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

На заседании 6 февраля 2020 года диссертационный совет принял решение присудить Субботиной Наталье Николаевне ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 9 докторов наук по специальности 14.01.12 – Онкология «медицинские науки», участвовавших в заседании, из 25 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 17, против нет, недействительных бюллетеней нет.

Заместитель председателя  
диссертационного совета,  
д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН

Заридзе Д.Г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
д.м.н., профессор  
6 февраля 2020 г.

Кадагидзе З.Г.