

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.2. 058.01
(Д208.072.01) НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
АВТОНОМНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И.
ПИРОГОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 25.10.2021 г. № 7

О присуждении Козиновой Марье Тимофеевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Поиск новых АКТ-ингибиторов: Роль белка Вех 1 в действии комбинации новых стерических ингибиторов АКТ (протеинкиназы В) в сочетании с Иматиниб Мезилатом на клетки гастроинтестинальной стромальной опухоли» по специальности 3.3.6.(14.03.06) Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) принята к защите 21.06.2021г. протокол № 7 диссертационным советом 21.2.058.01 (Д208.072.01) на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (приказ №160/нк от 01.04.2014 г.), адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Соискатель Козинова Марья Тимофеевна, 1991 года рождения, в 2014 г. окончила Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «медицинская биофизика».

В период подготовки диссертации (с 2017г. по 2020г.) Козина Марья Тимофеевна являлась очным аспирантом кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии имени академика П.В. Сергеева медико-биологического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В настоящее время работает в должности научного сотрудника отдела разработки молекулярной терапии Онкологического Центра Фокс Чейз (Филадельфия, США).

Диссертация выполнена на кафедре молекулярной фармакологии и радиобиологии имени академика П.В. Сергеева медико-биологического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в сотрудничестве с Онкологическим Центром Фокс Чейз, Филадельфия, США (Fox Chase Cancer Center).

Научный руководитель:

Шимановский Николай Львович – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой молекулярной фармакологии и радиобиологии имени академика П.В. Сергеева медико-биологического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Яворский Александр Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории экспериментальной биомедицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пушкинский государственный естественно-научный институт» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. В отзыве содержатся вопросы, на которые в ходе дискуссии были даны исчерпывающие ответы и, замечание, что многие обозначения в работе приведены на английском языке. Можно было бы порекомендовать автору использовать больше обозначений на русском языке, по крайней мере, для тех терминов, для которых на русском языке есть устоявшиеся термины. Заданные вопросы не снижают общую положительную оценку работы, а вызваны интересом к ней. Отзыв положительный.

Образцов Николай Владимирович – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, профессор кафедры токсикологии и клинической фармакологии Академии постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства». В отзыве содержатся вопросы, не затрагивающие сущности работы, на которые в ходе дискуссии были даны исчерпывающие ответы. Отзыв положительный. Принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе нет.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.

Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в своем положительном заключении, подписанном доктором медицинских наук, доцентом Заборовским Андреем Владимировичем, заведующим кафедрой фармакологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и утвержденном проректором по научной работе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации доктором медицинских наук, профессором Н.И. Крихели (протокол № 8 от 15 сентября 2021 г.), указала, что диссертационная работа Козиновой Марьи Тимофеевны «Поиск новых АКТ-ингибиторов: Роль белка Vex 1 в действии комбинации новых стерических ингибиторов АКТ (протеинкиназы В) в сочетании с Иматиниб Мезилатом на клетки гастроинтестинальной стромальной опухоли», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. (14.03.06) Фармакология, клиническая фармакология, выполненная под руководством член-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Шимановского Николая Львовича, является законченной самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи в области базисной и клинической фармакологии, состоящей в изучении эффектов комбинации новых АКТ ингибиторов и иматиниба мезилата, что имеет большое значение для фармакологии и лекарственной терапии онкологических заболеваний желудочно-кишечного тракта. В отзыве имеются замечания, которые не носят принципиального характера и не смогут снизить общей высокой оценки диссертации.

По своей актуальности, научной новизне, глубине анализа и

практической значимости диссертационная работа Козиновой Марьи Тимофеевны полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденном постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений Российской Федерации № 335 от 21.04.2016, №748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017 г., № 1024 от 28.08.2017 г., № 1168 от 01.10.2018 г.), а автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Соискатель имеет 5 опубликованных работ по теме диссертации, в том числе 2 работы, опубликованные в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК, 1 публикация – в зарубежной литературе (журнал JCI Insight). Публикации посвящены вопросам преодоления резистентности к медикаментозной терапии при лечении стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта. Экспериментальная работа, анализ полученных результатов и написание статей осуществлены лично соискателем. Общий объем публикаций составил 1,69 печатных листа и содержит 85% авторского вклада. Оригинальность работы, определенная по системе «Антиплагиат», составляет 96,1%.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Козинова, М.Т., Молекулярно-генетические основы персонализированной терапии гастроинтестинальной стромальной опухоли ингибиторами тирозинкиназных рецепторов / М.Т. Козинова, Г.А. Абалаков, Д.В. Шарипова, Н.Л. Шимановский // Химико-Фармацевтический Журнал. – 2021. – т.55. - №4. - С.3-10.

2. Marya Kozinova, Identification of Wee1 as a target in combination with avapritinib for gastrointestinal stromal tumor treatment / Shuai Ye, Dinara Sharipova, Marya Kozinova, Lilli Klug, Jimson D'Souza, Martin G. Belinsky, Katherine J. Johnson, Michael C. Heinrich, Margret Einarson, Kathy Cai, Karthik Devarajan, Yan Zhou, Samuel Litwin, Ronald DeMatteo, Margaret von Mehren,

James Duncan and Lori Rink // JCI insight. – 2021. - V.6. - №2. - e143474 (электронная публикация). – P.1-17.

3. Козина, М.Т., Новый подход к преодолению резистентности к таргетной терапии у мезенхимальных опухолей желудочно-кишечного тракта с помощью новых ингибиторов семейства протеинкиназ В (PKB) / М.Т. Козина, С.В. Каракашев, Т.А. Федотчева, Н.Л. Шимановский // Сборник тезисов докладов Шестой Междисциплинарной конференции «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии». – 2020. - С.182

4. Marya Kozinova, Combinations of imatinib mesylate with AKT inhibitor (miransertib, ARQ 751) or FGFR inhibitor (derazantinib) show synergy in GIST cell lines and preclinical models / Marya Kozinova, Shalina Joshi, Karthik Devarajan, Phillip Zook, Jimson W. D'Souza, Jeffrey M. Farma, Nestor Esnaola, Reza Foroughi, Yi Yu, Brian Schwartz, Terence Hall, Margaret von Mehren and Lori A Rink // Cancer Research (Proceedings of American Association of Cancer Research Annual Meeting). - 2018. – V.78. - №13 Supplement. – P.4808

5. M. Kozinova, Dual Inhibition of AKT and KIT is Synergistic in Gastrointestinal Stromal Tumor / M. Kozinova, S. Joshi, P. Zook, J. D'Souza, M. von Mehren, L. Rink, J.M. Farma, N.F. Esnaola, S.S. Reddy, R. Foroughi, Y. Yu, G. Abbadessa, T. Hall // Proceedings of American Connective Tissue Oncology Society (CTOS) Annual Meeting. – 2017. – P.63

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

Павлюкова Марата Самвеловича – доктора биологических наук, ведущего научного сотрудника Лаборатории мембранных и биоэнергетических систем Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биоорганической химии им. Академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук;

Шатохиной Ольги Леонидовны - кандидата медицинских наук, научного сотрудника Центра коллективного пользования «Геном» Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-

генетический Научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Министерства науки и высшего образования.

Отзывы на автореферат содержат высокую оценку актуальности представленного исследования, научной новизны и практической значимости полученных результатов. Отмечается, что диссертационная работа выполнена на высоком квалификационном научном уровне и соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что доктор медицинских наук, профессор Яворский Александр Николаевич и доктор медицинских наук, старший научный сотрудник Образцов Николай Владимирович ведущие специалисты в области молекулярной фармакологии и исследований новых лекарственных соединений, известные своими работами, по тематике, представленной к защите диссертации. Выбор ведущей организации обосновывается тем, что Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации известен своими исследованиями и публикациями близкими по теме диссертации, способен оценить научную новизну и практическую значимость полученных результатов данной диссертации и дал свое согласие.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- Выявлен синергизм между ингибиторами АКТ в комбинации с Иматиниба Мезилатом (ИМ) на клеточных линиях гастро-интестинальной стромальной опухоли (ГИСО), определена эффективность ингибирования патогенетических звеньев внутриклеточного каскада вторичных

мессенджеров и цитотоксическая активность каждого ингибитора АКТ, а также комбинации с ИМ.

- Разработана новая ксенографтная модель ГИСО с мутацией в 9 экзоне гена KIT и первичной устойчивостью к ИМ.
- Исследована эффективность и цитотоксичность заявленных комбинаций на моделях *in vivo* с разными типами чувствительности к ИМ (первичная чувствительность, первичная резистентность, приобретенная резистентность).
- Доказано, что Vex1 не играет определяющей роли в механизме действия заявленных комбинаций ингибиторов: проведено исследование изменение уровня экспрессии белка Vex1 в ходе обработки ингибиторами, определены белки-партнеры по взаимодействию Vex1.
- Изучен молекулярный механизм действия новой комбинации ингибиторов: выявлены изменения в экспрессии гена PDCD4, и опосредованная этим активация апоптоза и остановки клеточного цикла.
- Обосновано применение АКТ ингибиторов для терапии “дикого типа” и PDGFRa – мутантных подтипов ГИСО, вследствие доказанной активации АКТ киназы в этих подтипах опухоли.
- Предложено комбинирование АКТ ингибиторов и нового ингибитора KIT – рипретиниба.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- В Российской Федерации и во всем мире растет число случаев онкологических заболеваний желудочно-кишечного тракта, а также активно развивается область разработки и использования таргетных препаратов в терапии онкологических заболеваний.
- На основе полученных лабораторных и доклинических данных обосновано клиническое исследование АКТ ингибиторов для лечения KIT-мутантного подтипа ГИСО (разрешение на проведение клинических испытаний получено в Онкологическом Центре Фокс Чейз),

- Выявлена роль про-апоптотического белка PDCD4, предоставлены обоснования для изучения комбинации АКТ ингибиторов в сочетании с рипретинибом, новым ингибитором КИТ, а также для использования АКТ ингибиторов в терапии “дикого типа” и PDGFRa-мутантного подтипов ГИСО.

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

- определена эффективность ингибирования патогенетических звеньев внутриклеточного каскада вторичных мессенджеров и цитотоксическая активность каждого ингибитора АКТ, а также комбинации с ИМ методом иммуноблотинга и математически рассчитан коэффициент синергизма;

- разработана и внедрена новая ксенографтная модель ГИСО с мутацией в экзоне 9 рецептора КИТ, и она используется для доклинических исследований новых таргентных препаратов для лечения ГИСО;

- молекулярно-биологическое исследование механизма действия исследованной комбинации ингибиторов выявило ключевые белки, которые могут играть важную роль в патогенезе и терапии других видов сарком, помимо ГИСО, а также при поиске новых терапевтических средств и подходов;

- предложено и обосновано использование ингибиторов АКТ для терапии двух редких подтипов ГИСО, помимо самого распространенного КИТ-мутантного типа, а также предложено

- основные положения диссертации внедрены в учебную и научно-практическую деятельность кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии и онкологического центра Фокс Чейза.

Оценка достоверности результатов исследования выявила: исследования проведены на высоком научном и методическом уровне, научные положения и практические рекомендации, сформулированные автором в диссертации, основаны на изучении достаточного объема

экспериментальных данных, выполненных в необходимом количестве повторов и в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики. В работе использованы современные высокоинформативные методы исследования, современные методики сбора и обработки информации, что позволило в полной мере решить поставленные задачи. Выводы аргументированы и вытекают из проведенных автором исследований. Практические рекомендации проверены в работе ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также в Онкологического Центра Фокс Чейз.

Личный вклад соискателя состоит в том, что все использованные в работе данные получены при непосредственном участии автора. Автор самостоятельно разрабатывал концепцию проведенного исследования, проводил все эксперименты; самостоятельно проводил сбор, хранение и обработки экспериментальных данных; автор провел комплексную оценку полученных результатов. Автором выполнен статистический анализ, написание статей, тезисов, докладов и диссертации, а также апробация работы на конференциях и симпозиумах.

Диссертация Козиновой Марьи Тимофеевны полностью соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г., № 650 от 29.05.2017 г., № 1024 от 28.08.2017 г., № 1168 от 01.10.2018г.), в диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 25 октября 2021 года диссертационный совет принял решение присудить Козиновой Марье Тимофеевне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 14 человек, из них 7 докторов наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), участвовавших в заседании, из 21 человека, входящего в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени - 14, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор

Потешкина Наталия Георгиевна

Учёный секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор

Духанин Александр Сергеевич

26.10.2021г.

