

БИОЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.2.058.07 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 ДОКТОРА НАУК

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 24.03.2022 № 4

О присуждении Наumenко Виктору Алексеевичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Механизмы трансэндотелиального переноса частиц наноразмерного диапазона в микроциркуляторном русле опухолей» по специальностям: 1.5.4 – Биохимия и 1.5.22 – Клеточная биология принята к защите 25.11.2021 г. протокол № 4 диссертационным советом 21.2.058.07 на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (приказ № 1135/нк от 23.09.2015г.), адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д.1.

Соискатель Наumenко Виктор Алексеевич 1982 года рождения, в 2005 году окончил Ставропольскую государственную медицинскую академию по специальности «Лечебное дело».

В период подготовки диссертации соискатель Наumenко Виктор Алексеевич работал старшим научным сотрудником лаборатории иммунохимии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В 2009 году защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН на тему: «Выявление вируса простого герпеса и цитомегаловируса в мужских половых клетках при экспериментальной инфекции *in vitro* и в эякуляте мужчин с нарушениями фертильности» (специальность 03.00.06 – Вирусология).

Диссертация выполнена в лаборатории иммунохимии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России.

В настоящее время работает старшим научным сотрудником в федеральном государственном бюджетном учреждении "Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант – доктор медицинских наук, академик РАН, Владимир Павлович Чехонин, руководитель отдела фундаментальной и прикладной нейробиологии, заведующий лаборатории иммунохимии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Габибов Александр Габибович – доктор химических наук, профессор, академик РАН, директор Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН».

Кушлинский Николай Евгеньевич – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий лабораторией клинической биохимии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Макарова Ольга Васильевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией иммуноморфологии воспаления Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-

исследовательский институт морфологии человека им. А.П. Авцына» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Оппонентами даны положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича» в своем положительном заключении, подписанном Ярыгиным Константином Никитичем — доктором биологических наук, профессором, член-корреспондентом РАН, главным научным сотрудником лаборатории клеточной биологии ИБМХ и утвержденном Пономаренко Еленой Александровной - доктором биологических наук, директором ИБМХ (протокол №1 от 09.02.2022г.) отметила, что диссертационная работа Науменко В.А. на тему: «Механизмы трансэндотелиального переноса частиц наноразмерного диапазона в микроциркуляторном русле опухолей», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является законченным научно-квалификационным исследованием, в котором, на основании выполненных автором изысканий разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как крупное научное достижение в области важнейшей научно-практической проблемы повышения эффективности противоопухолевой терапии. Развитие и внедрение результатов исследования будут способствовать развитию методов персонализированного лечения рака и снижению смертности и инвалидизации больных онкологического профиля. В отзыве имеются небольшое количество частных вопросов и замечаний. Соискатель ответил на поставленные вопросы, а изложенные замечания не снижают общей высокой оценки работы.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и научно-практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа полностью отвечает требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации No 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., № 650 от 29.05.201от

01.10.2018 г., с изменениями № 426 от 20.03.2021 г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а соискатель, Науменко Виктор Алексеевич, заслуживает присвоения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 1.5.4 -Биохимия и 1.5.22 – Клеточная биология.

Соискатель имеет 15 опубликованных работ по теме диссертации, в том числе 3 статьи в российских журналах из списка ВАК, 12 – в высокорейтинговых зарубежных журналах.

Общий объем публикаций составил 6,2 печатных листа и содержит 90 % авторского вклада. Оригинальность работы, согласно системе «Антиплагиат», составляет 94,95%.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Naumenko VA, Vlasova KY, Garanina AS, Melnikov PA, Potashnikova DM, Vishnevskiy DA, Vodopyanov SS, Chekhonin VP, Abakumov MA, Majouga AG. Extravasating Neutrophils Open Vascular Barrier and Improve Liposomes Delivery to Tumors. ACS Nano. 2019 Nov 26;13(11):12599-12612. doi: 10.1021/acsnano.9b03848. Epub 2019 Oct 18. IF=13.9 (WoS)
2. Naumenko V, Nikitin A, Kapitanova K, Melnikov P, Vodopyanov S, Garanina A, Valikhov M, Ilyasov A, Vishnevskiy D, Markov A, Golyshev S, Zhukov D, Alieva I, Abakumov M, Chekhonin V, Majouga A. Intravital microscopy reveals a novel mechanism of nanoparticles excretion in kidney. J Control Release. 2019 Aug 10;307:368-378. doi: 10.1016/j.jconrel.2019.06.026. Epub 2019 Jun 25. IF=7.9 (WoS)
3. Naumenko V, Van S, Dastidar H, Kim DS, Kim SJ, Zeng Z, Deniset J, Lau A, Zhang C, Macia N, Heyne B, Jenne CN, Mahoney DJ. Visualizing Oncolytic Virus-Host Interactions in Live Mice Using Intravital Microscopy. Mol Ther Oncolytics. 2018 Jul 14;10:14-27. doi: 10.1016/j.omto.2018.06.001. eCollection 2018 Sep 28. IF = 5.7 (WoS)

На автореферат поступили отзывы от:

Куш Аллы Александровны, доктора биологических наук, профессора, ведущего научного сотрудника лаборатория клеточной инженерии ФГБУ

«Национальный исследовательский Центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, подразделение «Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского».

Баклаушева Владимира Павловича, доктор медицинских наук, заместителя директора по научной работе и медицинским технологиям ФГБУ ФНКЦ ФМБА России.

Франка Георгия Авраамовича, доктор медицинских наук, профессора, академика РАН, заведующего кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

Чумакова Петра Михайловича, доктора биологических наук, профессора, член-корреспондента РАН, заведующего лабораторией пролиферации клеток ФГБУН «Института молекулярной биологии имени В. А. Энгельгардта РАН».

Клячко Натальи Львовны, профессора по кафедре химической энзимологии, доктора химических наук, заслуженного профессора МГУ имени М.В. Ломоносова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Все отзывы положительные и не содержат критических замечаний.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что доктор химических наук, профессор, академик РАН Габитов А.Г., доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Кушлинский Н.Е. и доктор медицинских наук, профессор Макарова Ольга Васильевна являются ведущими специалистами в области биохимии и клеточной биологии и наличием у них публикаций в рецензируемых отечественных и международных журналах по тематике, представленной к защите диссертации, выбор ведущей организации – широко известными прикладными и научными достижениями в области биохимии и клеточной биологии.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- показано, что крупные наночастицы могут выводиться с мочой, попадая в почечные канальца из перитубулярных капилляров путем трансмиграции через эндотелий и тубулярный эпителий.

- установлено, что наночастицы магнетита доставляются в опухоль путем пассивных утечек и на мигрирующих нейтрофилах, при этом вклад клеточного транспорта возрастает с уменьшением времени полувыведения НЧ.

-показано, что липосомы доставляются в опухоль за счет микро- и макроутечек, при этом каждый из указанных путей доставки может быть как спонтанным, так и вызванным экстравазацией нейтрофилов.

-идентифицированы основные клетки-мишени в опухолевом микроокружении: для НЧ маггемита – макрофаги, для онколитических вирусов – перициты.

- установлено, что механизмы доставки и характер микрораспределения первой и повторной доз липосом идентичны, что позволяет предсказывать терапевтическую эффективность липосомального доксорубина путем предварительного анализа накопления МРТ-контрастных липосом.

-показано, что повторное введение ОВ с интервалом в 48ч не приводит к инфекции опухолевых клеток, но способствует распространению инфекции первой дозы и усилению противоопухолевого Т-клеточного ответа, повышая эффективность терапии.

-разработана методика анализа биораспределения и доставки в опухоль частиц наноразмерного диапазона с помощью ИВМ, которая позволяет решать фундаментальные биомедицинские задачи и оптимизировать схемы противоопухолевой терапии.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что результаты проведенных исследований имеют фундаментальное значение и позволяют получать качественно новое представление о механизмах биораспределения и доставки в опухоль терапевтических наночастиц и онколитических вирусов и закладывает новое научное направление – фармакокинетика наносистем.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что выводы данной работы могут быть применены при разработке терапевтических подходов для диагностики и лечения онкологических заболеваний с использованием наноформулированных противоопухолевых препаратов и онколитических вирусов.

Результаты диссертационной работы были внедрены в научно-исследовательскую деятельность в ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России и образовательную деятельность на кафедре медицинских нанобиотехнологий ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Оценка достоверности результатов исследования выявила: количественную и качественную сопоставимость результатов, полученных автором в ходе исследования, с результатами последних публикаций других авторов, выполненных по схожей тематике; результаты, приведенные соискателем, получены с использованием современных и широко применяемых биохимических методов исследования и подходов клеточной биологии и микроскопии; выводы аргументированы, научно обоснованы и являются прямым следствием результатов проведенных автором исследований.

Использованы современные методики сбора и обработки информации, в том числе интегрированная система статистического анализа и обработки данных GraphPad Prism 8.0.

Оригинальность работы, согласно системе «Антиплагиат», составляет 94,95%.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах проведения исследования, получении и обработке экспериментальных данных, статистической обработке полученных данных и теоретическом обобщении полученных результатов. Основные результаты диссертационной работы были представлены на конференциях: саммит по иммунотерапии опухолей (26-29 июня 2016 г, Галифакс, Канада),

конференция «Новые концепции и методы в микробиологии, вирусологии и иммунологии» (2-3 ноября 2017 г, Минск, Беларусь), вторая международная научно-практическая конференция «Магнитные наноматериалы в биомедицине: синтез, свойства и применение» (23-27 октября 2017 г, Звенигород, Россия), международная конференция по Наномедицине и Нанобиотехнологии 2018 (26-28 сентября 2018 г, Рим, Италия), «4-й национальный конгресс по регенеративной медицине (20-23 ноября 2019 г, Москва, Россия). Результаты диссертационного исследования отражены в 15 научных статьях, из них 9 – в изданиях, входящих в первый квартиль (Q1) по импакт-фактору JCR Science Edition или JCR Social Sciences Edition.

Диссертационным советом сделан вывод о том, что диссертация Науменко Виктора Алексеевича на тему «Механизмы трансэндотелиального переноса частиц наноразмерного диапазона в микроциркуляторном русле опухолей», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 1.5.4 – Биохимия и 1.5.22 – Клеточная биология, является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, содержащей решение научной проблемы – изучение механизмов доставки и противоопухолевой активности наночастиц и онколитических вирусов с использованием метода интравитальной микроскопии. По своей актуальности, объему выполненных исследований, новизне и практической значимости работа 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 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., №650 от 29.05.2017г., №1024 от 28.08.2017г., №1168 от 01.10.2018г.), в диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные результаты диссертации.

На заседании 24 марта 2022 года диссертационный совет принял решение присудить Науменко Виктору Алексеевичу ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 28 человек, из них 8 докторов наук по специальности 1.5.4. Биохимия (медицинские науки) и 4 доктора наук, введенных на разовую защиту по специальности 1.5.22 – Клеточная биология (медицинские науки), участвовавших в заседании, из 35 человек, входящих в состав совета, проголосовали: «за» присуждение ученой степени – 28, против присуждения ученой степени – нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель диссертационного
совета, доктор биологических наук,
профессор

Д.А.Кузнецов

Учёный секретарь диссертационного
совета, доктор медицинских наук,
профессор

А.А.Кягова

25.03.2022г.

