

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно- исследовательской
работе ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени
И. М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)

кандидат медицинских наук, доцент

Д.В. Бутнару

2022 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

на основании решения заседания кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Клиническое значение мутаций в генах репарации ДНК у больных метастатическим раком предстательной железы» выполнена на кафедре онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Маилян Овсеп Араратович, 1995 года рождения, гражданство Российской Федерации. Окончил Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации в 2017 году по специальности «Лечебное дело».

В 2019 году зачислен в число аспирантов 1-го курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе

И.В. Бутнару

высшего образования программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по направлению клиническая медицина. Отчислен из аспирантуры в 2022 году в связи с окончанием обучения.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов №1535/Ао выдана от 12.09.2022 г. ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научные руководители:

Решетов Игорь Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Алексеев Борис Яковлевич – доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по науке Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена (МНИОИ им. П.А. Герцена - филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России).

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Клиническое значение мутаций в генах репарации ДНК у больных метастатическим раком предстательной железы», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6.Онкология, лучевая терапия; 3.1.13.Урология и андрология, принято следующее заключение:

• **Оценка выполненной соискателем работы**
Диссертация Маилян Овсепа Араратовича на тему: «Клиническое значение мутаций в генах репарации ДНК у больных метастатическим раком предстательной железы» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6.Онкология, лучевая терапия; 3.1.13.Урология и андрология выполнена на кафедре онкологии,

радиотерапии и реконструктивной хирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Диссертация Маилян Овсеп Араратовича на тему «Клиническое значение мутаций в генах репарации ДНК у больных метастатическим раком предстательной железы» посвящена изучению влияния определенных факторов на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования у пациентов с метастатическим раком предстательной железы.

Рак предстательной железы (РПЖ) – является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований у мужчин. Для определения прогноза течения локализованного и местно-распространенного РПЖ применяются классификации оценки риска прогрессирования опухолевого процесса, которые позволяют оптимизировать выбор лечебной тактики. У больных метастатическим РПЖ в последние годы широко стала применяться стратификация больных по объему и характеру метастатического поражения и риску прогрессирования. Однако все эти прогностические системы используют для определения групп прогноза только клинические, радиологические, серологические и морфологические факторы. Достижения в области геномики позволили выявить предполагаемые триггерные механизмы развития и прогрессирования РПЖ. Одними из наиболее изученных генетических альтераций у больных РПЖ (так же, как и у больных раком молочной железы, яичников, поджелудочной железы) являются изменения ДНК, вызванные мутациями в генах репарации путем гомологичной рекомбинации ДНК (HRR). В настоящее время доказано, что наличие у мужчины герминальных мутаций генов BRCA1 и BRCA2 существенно повышает риск развития РПЖ, при этом опухоли у носителей мутаций развиваются в более молодом возрасте (<50 лет), чем в общей популяции больных РПЖ. В ряде исследований продемонстрировано, что у больных неметастатическим РПЖ с наличием мутаций генов репарации

ДНК (мгрДНК) чаще выявляют более распространенные и более злокачественные опухоли, чем у больных без мутаций. У больных метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ (мКРРПЖ) мгрДНК являются предиктором эффективности препаратов - ингибиторов ферментов поли (АДФ-рибоза)-полимераз (PARP-ингибиторов).

В то же время клиническое значение мгрДНК у больных метастатическим РПЖ изучено недостаточно. Отсутствуют данные о распространенности соматических и герминальных мутаций в российской популяции больных мКРРПЖ. Также неизвестно, влияет ли наличие мгрДНК, выявленных на стадии мКРРПЖ на выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость больных. Предикторное значение наличия мгрДНК для прогнозирования чувствительности к химиотерапии или терапии ингибиторами передачи андрогенного сигнала не установлено. В связи с этим представляется актуальным изучение распространенности мгрДНК в популяции больных мКРРПЖ и их влияние на течение опухолевого процесса, эффективность терапии и выживаемость больных.

• Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Автор участвовал в выборе научного направления исследования, разработке цели и задач исследования, лично проводил обследование и консультирование пациентов на всех этапах лечения, назначал лекарственную терапию пациентам, проводил детальный анализ литературных источников по теме диссертационной работы, самостоятельно выполнял аналитическую и статистическую обработку полученных данных, занимался написанием научных статей. Выполнена разработка и внедрение электронной базы данных: свидетельство № 2022622453 от 28.09.2022г. «Данные о больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, подвергшихся генетическому секвенированию нового поколения». Личный вклад автора составляет 95% при создании базы данных пациентов и сборе данных, 95% при анализе полученных результатов

данных пациентов и сборе данных, 95% при анализе полученных результатов исследования и формулировании направлений оптимизации, 80% при оформлении публикаций по теме диссертации.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**
Автором проделана большая работа по анализу результатов лечения 113 пациентов. Работа выполнена на высоком методическом уровне. Методы лечения пациентов, вошедших в исследование, современны и актуальны. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в работе, базируются на достаточном клиническом материале, обоснованы, логичны и подтверждены достоверными результатами диагностических исследований. Выводы полученные в ходе проведения исследования, полностью соответствуют поставленным целям и задачам, опираются на полученные клинические данные и результаты статистической обработки материала. Проверена первичная документация. В рамках работы установлена частота выявления соматических мутаций в российской популяции, также определены факторы, на которые рекомендовано ориентироваться при выборе лекарственной терапии.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Научная новизна исследования заключается в комплексном подходе к решению проблемы лечения пациентов РПЖ. Получены новые данные о прогностических факторах на основании клинического исследования. Изучена частота мутаций генов репарации ДНК среди пациентов мКРРПЖ в российской популяции, также произведена оценка влияния мутационного статуса и других факторов прогноза на выживаемость без прогрессирования и на общую выживаемость. На сегодняшний день существует ряд исследований, оценивающих молекулярные особенности, имеющие значение для прогнозирования и стратификации лечения.

- **Практическая значимость проведенных исследований**
Частота мутаций в генах репарации ДНК в опухолевой ткани у больных мКРРПЖ составила 23,9% (27 пациентов). Выявленные мутации в нашей

выборке из российской популяции пациентов оказались сопоставимы с данными наиболее крупных работ, опубликованных в литературе. Согласно проведенному исследованию мутации в генах репарации ДНК не оказывают влияния на общую выживаемость и эффективность лекарственной терапии у больных мКРРПЖ, что может быть связано с небольшим размером исследуемой группы и требует дальнейшего изучения. Прослеживается тенденция к нескольким лучшим показателям выживаемости без прогрессирования на 1-й линии лекарственной терапии в группе пациентов без мутаций в генах репарации ДНК. Наиболее значимые неблагоприятные факторы, оказывающие статистически достоверное влияние на общую выживаемость для общей группы по данным регрессионного анализа по Коксу: наличие отдаленных метастазов на момент постановки КР стадии, группа препаратов лекарственной терапии 1-й линии и возрастная группа.

• Ценность научных работ соискателя ученой степени

Ценность научных работ соискателя заключается в том, что определены факторы, на которые рекомендовано ориентироваться при выборе лекарственной терапии у данной группы пациентов. Данные, полученные по результатам проведенного исследования, могут внести существенный вклад в оказание медицинской помощи пациентам с метастатическим кастрационным-резистентным раком предстательной железы.

• Внедрение результатов диссертационного исследования в практику Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Маилян Овсеп Араратовича на тему «Клиническое значение мутаций в генах репарации ДНК у больных метастатическим раком предстательной железы» внедрены в учебный и лечебный процессы кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского при изучении дисциплин урология и онкология, читаемых аспирантам по специальностям подготовки 3.1.6. Онкология, лучевая терапия; 3.1.13. Урология и андрология. (Акт о внедрении в учебный процесс № 105-У

от 20 июня 2022 года; Акт о внедрении в лечебный процесс №100 от 20.06.2022 года).

• **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Постановили: принять к сведению исследование в рамках диссертационной работы «Клиническое значение мутаций в генах репарации ДНК у больных метастатическим раком предстательной железы» (исполнитель – Маилян Овсеп Араратович). Выписка из протокола № 16-19 от 4 декабря 2019 года.

• **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, аспиранта кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) соответствует специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия; 3.1.13. Урология и андрология

По результатам исследования автором опубликовано 4 печатные работы, в том числе 1 научная статья в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 2 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus; 1- иная публикация по теме диссертационного исследования.

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/ВАК при Минобрнауки России:

1) С.П. Кокин, К.М. Ньюшко, Б.Я. Алексеев, О.А. Маилян. Активное наблюдение при раке предстательной железы промежуточной группы риска // **Экспериментальная и клиническая урология** - 2022;15(3)18-25; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-18-25>.

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные, индексируемые базы данных Web of Science, Scopus:

1) **О.А. Маилян**, А.С. Калпинский, И.В. Решетов, К.М. Ньюшко, Б.Я. Алексеев и др. Клиническое значение мутаций в генах репарации ДНК у больных метастатическим раком предстательной железы // **Онкоурология** - 2021;17(1):82–8. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-82-88

2) **Маилян О.А.**, Алексеев Б.Я. и др. Определение распространенности мутаций в генах репарации ДНК в российской популяции у больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы // **Онкоурология** - 2022;18(3):00–00. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-00-00.

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

1) Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М., Козлова П.С., А.Д. Каприн, **О.А. Маилян**. Современные возможности терапии больных неметастатическим кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы // **Онкоурология** - 2020;16(3):190–7.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1) На заседании регионального съезда онкологов юга, секция онкоурология. Ростов, Россия. 6-7 ноября 2020 года.

2) Всероссийская конференция молодых ученых, Общие вопросы хирургии: секция II. Москва, Россия. 26 марта 2022г.

3) Международная Бурденковская научная конференция, Онкология 2022. «Современные вызовы и новые взгляды» конференц-зал БУЗ ВО «ВОКОД», Воронеж, Россия. 14-16.04.2022.

4) Международной конгресс российского общества онкоурологов XVII, 29.09 – 30.09.2022 (12:20-12:25): частота мутаций в генах репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации в российской популяции. Город Санкт-Петербург.

5) Всероссийская научно-практическая конференция "Булынинские чтения", 15 октября 2022 (15:00-15:07): частота мутаций и клиническое значение

генов репарации ДНК при метастатическом кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы. Город Воронеж.

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.


Диссертационная работа «Клиническое значение мутаций в генах репарации ДНК у больных метастатическим раком предстательной железы» Маилян Овсеп Араратовича рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. онкология, лучевая терапия; 3.1.13. урология и андрология.

Заключение принято на расширенном заседании кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 20 чел.
Результаты голосования: “за” – 20 чел., “против” – нет, “воздержалось” – нет,
протокол №2/11 от 22 ноября 2022г.

Председательствующий на заседании

Председатель конференции
д.м.н., профессор кафедры онкологии радиотерапии и
реконструктивной хирургии Института клинической
медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО
Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)

 А.Л. Истранов