

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

_____ 20 22 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 пластической хирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация Быкова Игоря Игоревича на тему «Аспекты персонализации лечения больных раком желудка с учетом молекулярных маркеров» на соискание ученой степени доктора медицинских наук выполнена на кафедре онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Быков Игорь Игоревич, 1981 года рождения, гражданство РФ, окончил ГОУ ВПО Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации в 2004 году по специальности «Медико-профилактическое дело», в 2005 году прошел переподготовку по специальности «Лечебное дело».

В 2011 году в диссертационном совете, созданном на базе Государственного бюджетного образовательного учреждения Высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.17 – Хирургия, 03.02.07 – Генетика на тему «Роль молекулярно-генетических маркеров в определении тактики хирургического лечения больных раком желудка».

В настоящее время Быков Игорь Игоревич работает в Онкологическом отделении противоопухолевой терапии УКБ №1 Клинического центра ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) врачом-онкологом, а также является доцентом кафедры онкологии и пластической хирургии Академии постдипломного образования Федеральное государственное бюджетное учреждение Федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства России.

Научные консультанты:

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

Немцова Марина Вячеславовна, профессор, доктор биологических наук, заведующий лабораторией медицинской генетики Института молекулярной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

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

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Аспекты персонализации лечения больных раком желудка с учетом молекулярных маркеров», представленного на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия 1.5.7. – Генетика принято следующее заключение:

Оценка выполненной соискателем работы

Диссертация является завершенным научно-квалификационным исследованием, выполненном на высоком научно-методическом уровне и содержащем новые научные положения. Предложен персонализированный подход одновременно к диагностике, хирургическому и комбинированному лечению, оценке прогноза у больных раком желудка на основе изучения молекулярных маркеров. Проведена оценка молекулярных маркеров для персонализации хирургического и комбинированного лечения больных с предварительным диагнозом Рак желудка на российской выборке пациентов. Разработан и апробирован алгоритм персонализированного подхода к лечению больных раком желудка на основе системы молекулярных маркеров.

Актуальность темы диссертационного исследования определяется сохраняющимся ростом числа случаев онкологических заболеваний в России и сохраняющейся высокой смертностью от данной нозологии, что требует поиска новых принципов и подходов к оказанию онкологической помощи, одним из возможных решений данной глобальной проблемы является персонализированная медицинская помощь, в основе которой лежит определение молекулярных маркеров. В диссертационной работе автором исследования проработаны теоретические и практические положения, по средствам которых решается вопрос о возможности проведения персонализации лечения больным Раком желудка, что имеет важное социально-экономическое значение, а внедрение данных решений обеспечивает улучшение онкологической помощи в России.

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Вклад автора является определяющим на всех этапах исследования и состоит в выборе направления исследования, постановке цели и задач, разработке плана исследования, выборе методов для его реализации. Автором самостоятельно проведен отбор пациентов, сбор анамнестических данных, определение клинико-диагностических исследований, наблюдение больных в динамике, участие в хирургических вмешательствах. Автор самостоятельно обработал клинические данные, провел статистический анализ результатов исследований, обобщил полученные результаты, сравнил выводы собственной работы с имеющимися данными в литературе и изложил результаты исследования в тексте диссертации. Лично автором исследования систематизированы, проанализированы и статистически обработаны результаты анализа диагностики и лечения 950 пациентов с предварительным диагнозом Рак желудка, находившихся на лечении в Клинике пластической и реконструктивной хирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова, Клинике факультетской хирургии имени Н. Н. Бурденко УКБ№1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова и в химиотерапевтическом отделении №2 отдела лекарственного лечения НИИ Клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2008 по 2021 год, из которых 439 пациентов были отобраны для проведения исследования молекулярных маркеров. Большая часть клинических наблюдений, комплексное обследование и лечение пациентов (включая предоперационную подготовку, многие из оперативных вмешательств, послеоперационный период), ведение больных при контрольном обследовании проведены лично автором. Автор принимал непосредственное участие в проведении операций. Таким образом, вклад автора является определяющим и заключается в непосредственной участии во всех этапах

исследования: от постановки задач до обсуждения результатов и формулировки аргументированных выводов.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Сформулированные в диссертации научные положения, выводы и рекомендации обоснованы теоретическими решениями и экспериментальными данными, полученными в работе, и не противоречат известным положениям наук; базируются на строго доказанных выводах, согласуются с известным опытом создания и совершенствования знаний.

Научная новизна результатов проведенных исследований

Впервые предложен персонализированный подход одновременно к диагностике, хирургическому и комбинированному лечению, оценке прогноза у больных раком желудка на основе изучения молекулярных маркеров.

Впервые оценка молекулярных маркеров для персонализации хирургического и комбинированного лечения больных с предварительным диагнозом рак желудка осуществлена на российской выборке пациентов.

Впервые разработан и апробирован алгоритм персонализированного подхода к лечению больных раком желудка на основе системы молекулярных маркеров.

Впервые показано, что использование разработанного алгоритма, определяющего тактику ведения пациентов с предварительным диагнозом рак желудка, основанного на персонализированном подходе, который в свою очередь построен на использовании молекулярных маркеров, при выполнении резекций желудка в объеме R0 и при условии расширенной лимфаденэктомии не только правомочно, но также повышает степень онкологического радикализма и продолжительность жизни у больных раком желудка. Получен патент №2713907 на изобретение «Способа персонализации медицинской помощи пациентам с раком желудка», дата регистрации 11 февраля 2020 года, срок действия до 26 ноября 2039 года.

Материалы работы использованы для выполнения гранта РФФИ №18-015-0033А «Молекулярное профилирование опухолей для выявления новых генов, отвечающих за развитие спорадического, наследственного и семейного рака желудка».

Практическая значимость проведенных исследований

1. Проведена оценка возможности применения молекулярных маркеров у больных раком желудка с целью выбора персонализированного подхода к диагностике, лечению и оценке прогноза у данной категории больных.
2. Проведено адаптирование панели молекулярных маркеров рака желудка с целью использования для диагностики, оценки эффективности комбинированного лечения и прогнозирования развития рецидива заболевания.
3. Изучена целесообразность определения молекулярных маркеров для персонализации лечения больных раком желудка.
4. Разработан, апробирован и внедрен в клиническую практику алгоритм персонализированного подхода к определению тактики ведения больных раком желудка, основанный на молекулярных маркерах, позволяющий в более короткие сроки наметить план диагностики, лечения и мониторинга данной категории пациентов.
5. Проведена оценка адекватности проводимого хирургического и химиотерапевтического лечения у пациентов с местно-распространенным раком желудка с использованием персонализированного подхода, в основе которого лежат не только морфологические критерии, но и молекулярные маркеры.
6. Разработан алгоритм персонализированного выбора объема операции на желудке и комбинированного лечения с учетом молекулярных маркеров, позволяющий в более короткие сроки определить тактику ведения и оптимизировать лечение пациентов.

Ценность научных работ соискателя ученой степени состоит в том, что в опубликованных работах по теме диссертации отражены результаты

научного исследования, создающие теоретические и методологические основы совершенствования организационного механизма улучшения оказания онкологической помощи населению России.

Внедрение результатов диссертационного исследования в практику

Результаты исследования внедрены в лечебный процесс онкологического отделения противоопухолевой терапии, онкологического отделения хирургических методов лечения, хирургического отделения Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Акт № 103 от 08 июня 2022, а также внедрены в учебный процесс 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) Акт № 111 от 08 июня 2022.

Материалы диссертационного исследования использовались при выполнении НИР по государственному заказу «Разработка современных технологий подготовки специалистов с высшим медицинским и фармакологическим образованием на основе достижений медико-биологических исследований». Рег. № 01.2.006.06352.

Материалы диссертационного исследования использовались при выполнении гранта РФФИ №18-015-0033А «Молекулярное профилирование опухолей для выявления новых генов, отвечающих за развитие спорадического, наследственного и семейного рака желудка».

Получен патент №2713907 на изобретение «Способа персонализации медицинской помощи пациентам с раком желудка», дата регистрации 11 февраля 2020 года, срок действия до 26 ноября 2039 года.

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

Рассмотрение исследования в рамках диссертационной работы «Персонализация лечения больных раком желудка с учетом молекулярных

маркеров» на заседании Локального этического комитета от 06.03.2019 г. (выписка из протокола № 07-19 от 06.03.2019 г.). Заседание постановило: одобрить исследование в рамках диссертационной работы «Персонализация лечения больных раком желудка с учетом молекулярных маркеров».

Научная специальность, которой соответствует диссертация 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия, 1.5.7. – Генетика.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По результатам исследования автором опубликовано 25 работ, в том числе 12 научных статей 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 доктора наук; 3 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах (Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer); 5 статей в иных изданиях; 1 патент; 2 публикации в сборниках материалов международных научных конференций; 1 монография; 1 руководство.

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

1. Глухов А.И., Высоцкая О.В., Свиная Л.В., Зимник О.В., Быков И.И., Хоробрых Т.В. Антиапоптотические факторы сервинин и теломераза в диагностике рака желудка // Молекулярная медицина. 2011. – № 1. – С. 35-40.
2. Немцова М.В., Бабаян А.В., Быков И.И., Майорова М.В., Хоробрых Т.В., Черноусов А.Ф., Залетаев Д.В. Аномальное метилирование генов CDH1, RASSF1A, MLH1, N33, DAPK в опухолевом и морфологически неизменном (неопуховом) эпителии желудка // Российский онкологический журнал. – 2011. – № 5. – С. 21—25.

3. Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Быков И.И., Немцова М.В., Глухов А.И., Свинаярева Л.В. Первый опыт использования маркеров молекулярно-генетической нестабильности слизистой в диагностике рака желудка // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2011. – № 4. – С. 13.
4. Немцова М.В., Быков И.И., Удилова А.А., Залетаев Д.В., Хоробрых Т.В. Аллельный дисбаланс локусов 17P13.1 (TP53), 1P36.1 (RUNX3), 16P22 (CDH1) и микросателлитная нестабильность при раке желудка // Молекулярная биология. – 2013. – № 47 (5). – С. 835
5. Немцова М.В., Быков И.И., Чекунова Н.В., Залетаев Д.В., Глухов А.И., Хоробрых Т.В. Молекулярно-генетическая патология при раке желудка // Технологии живых систем. – 2013. – № 10 (3). – С. 036—047.
6. Немцова М.В., Быков И.И., Чекунова Н.В., Залетаев Д.В., Глухов А.И., Хоробрых Т.В. Системы молекулярно-генетических маркеров при раке желудка // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – № 11. -С. 12-15.
7. Черноусов А., Хоробрых Т., Немцова М., Быков И., Чекунова Н. Молекулярно-генетическая диагностика изменений слизистой культуры желудка у больных, перенесших его резекцию по поводу рака в прогнозе генерализации опухолевого процесса // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2013. – № 3. – С. 14—19.
8. Чекунова Н.В., Быков И.И., Хоробрых Т.В., Немцова М.В. Молекулярно-генетические изменения в слизистой культуре желудка больных, перенесших субтотальную дистальную резекцию желудка по поводу рака // Технологии живых систем. – 2014. – № 11 (3). – С. 46—51.
9. Немцова М.В., Танас А.С., Алексеева Е.А., Быков И.И., Залетаев Д.В., Глухов А.И., Хоробрых Т.В., Стрельников В.В. Соматические и герминальные мутации при раке желудка // Молекулярная медицина. – 2015. – № 4. – С. 28—34.
10. Быков И.И., Немцова М.В., Хоробрых Т.В., Микерова М.С., Мишин А.С. Персонализация лечения больных раком желудка путем использования

молекулярно-генетических маркеров // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2018. – № 7 (4). – С. 20—25.

11. Быков И.И., Немцова М.В., Хоробрых Т.В. Тактика ведения пациентов с диффузным раком желудка, обусловленным наследственными мутациями // В мире научных открытий. – 2018. – № 10 (4). – С. 88—110.

12. Немцова М.В., Калинин А.И., Танас А.С., Хоробрых Т.В., Быков И.И., Кириллова К.И., Алексеева Е.А., Кузнецова Е.Б., Залетаев Д.В., Стрельников В.В. Спектры герминальных и соматических мутаций при диффузном и интерстициальном типах рака желудка // Медицинская генетика. – 2018. – № 17 (11). – С. 11—14.

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные, индексируемые базы данных Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer:

1. Nemtsova M.V., Strelnikov V.V., Tanas A.S., Bykov I.I., Zaletaev D.V., Rudenko V.V., Glukhov A.I., Khorobrykh T.V., Li Y., Tarasov V.V., Barreto G.E., Aliev G. Implication of Gastric Cancer Molecular Genetic Markers in Surgical Practice // Curr Genomics. – 2017. – № 18 (5). – P. 408-415. [Scopus]

2. Nemtsova M.V., Kalinkin A.I., Kuznetsova E.B., Bure I.V., Alekseeva E.A., Bykov I.I., Khorobrykh T.V., Mikhaylenko D.S., Tanas A.S., Kutsev S.I., Zaletaev D.V., Strelnikov V.V. Clinical relevance of somatic mutations in main driver genes detected in gastric cancer patients by next-generation DNA sequencing // Sci Rep. – 2020. – № 10 (1). – P. 504. [Scopus]

3. Nemtsova M.V., Kalinkin A.I., Kuznetsova E.B., Bure I.V., Alekseeva E.A., Bykov I.I., Khorobrykh T.V., Mikhaylenko D.S., Tanas A.S., Strelnikov V.V. Mutations in Epigenetic Regulation Genes in Gastric Cancer // Cancers (Basel). – 2021. – № 13 (18). – P. 4586. [Scopus]

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

1. Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Быков И.И., Немцова М.В., Удилова А.А., Бекшоков А.Б. Онкомаркеры в лечении больных раком желудка // Сеченовский вестник. – 2013. – № 2 (12). – С. 21—26.

2. Быков И.И. Роль молекулярно-генетических маркеров в определении тактики хирургического лечения больных раком желудка // Сеченовский вестник. – 2012. – № 1 (7). – С. 59—66.
3. Немцова М.В., Михайленко Д.С., Кузнецова Е.Б., Быков И.И., Замятнин А.А. Инактивация эпигенетических регуляторов вследствие мутаций в солидных опухолях // Биохимия. – 2020. – № 85 (7). – С. 863—878.
4. Решетов И.В., Быков И.И., Микерова М.С., Немцова М.В. Оценка молекулярных изменений в слизистой оболочке, приближенной к краю резекции, после оперативного лечения по поводу рака желудка // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2020. – № 4 (82). – С. 73—75.
4. Киселева А.Э., Зезюлина А.Ф., Микерова М.С., Быков И.И., Решетов И.В. Клиническое значение мутации гена CDH1 при раке желудка // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2022. – № 11(2). – С. 74—79.

Монографии:

1. Клиническая хирургия: национальное руководство: в 3 т. / под ред. В.С. Савельева, А.И. Кириенко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. II. – 2009. – 832 с. – (Серия «Национальные руководства»).
2. Генетика в практике хирургического лечения рака желудка : [монография] / А.Ф. Черноусов, Т.В. Хоробрых, М.В. Немцова, И.И. Быков. – Москва: Практическая медицина, 2017. – 127 с.

Патент:

Быков И.И., Решетов И.В., Немцова М.В. Способ персонализации медицинской помощи пациентам с раком желудка // Патент на изобретение RU 2713907 C1, 11.02.2020. Заявка № 2019138059 от 26.11.2019

Материалы конференций по теме диссертационного исследования:

1. Bykov I., Mikerova M., Nemtsova M., Kchorobryh T. Personalization of treatment for patients with stomach using molecular genetic markers // Ann Oncol. – 2018. – № 29 (Suppl. 5). – P—006.
2. Efimova I.U., Ignatova E., Bykov I., Kalinkin A.I., Tanas A.S., Alekseeva E.A., Strelnikov V.V., Alakunov A., Kuznetsova E., Nemtsova M.V. Identification

Заключение

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

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Быкова Игоря Игоревича «Аспекты персонализации лечения больных раком желудка с учетом молекулярных маркеров» рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 1.5.7. Генетика.

Заключение принято на заседании кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России.

Присутствовало на заседании 29 чел.

Результаты голосования: «за» – 29 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол №6/29 от 29.06.2022 г.

Председательствующий на заседании

Доктор медицинских наук, профессор
кафедры онкологии, радиотерапии
и пластической хирургии
Института клинической медицины
имени Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени
И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)



А.Л. Истранов