

**Заключение диссертационного совета ДСУ 208.001.15 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.**

аттестационное дело № 74.01-07/016-2023

решение диссертационного совета от 27 апреля 2023 года № 5

О присуждении Маилян Овсепу Араратовичу, гражданину РФ ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Клиническое значение мутаций в генах репарации ДНК у больных метастатическим раком предстательной железы» в виде рукописи по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.1.13. Урология и андрология принята к защите 9 марта 2023 г., протокол № 3/2 диссертационным советом ДСУ 208.001.15, созданным при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2, (Приказ ректора № 1193/Р от 15.11.2021г.).

Маилян Овсеп Араратович, 1995 года рождения, в 2017 году окончил ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), по специальности «Лечебное дело».

В 2022 году окончил очную аспирантуру на кафедре онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Маилян Овсеп Араратович в настоящее время не работает.

Диссертация на тему: «Клиническое значение мутаций в генах репарации ДНК у больных метастатическим раком предстательной железы», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 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 им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

#### **Научные руководители:**

академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Решетов Игорь Владимирович, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, кафедра онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии заведующий кафедрой.

доктор медицинских наук, профессор Алексеев Борис Яковлевич, Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии», заместитель генерального директора.

#### **Официальные оппоненты:**

**Волкова Мария Игоревна** – доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ», онкологическое отделение №8, врач-онколог; Федеральное государственное бюджетное

образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого, профессор кафедры

**Говоров Александр Викторович** – доктор медицинских наук, профессор РАН; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра урологии, профессор кафедры

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном отзыве, составленном доктором медицинских наук, профессором Павловым Андреем Юрьевичем, заместителем директора по научно-лечебной работе и доктором медицинских наук, профессором Боженко Владимиром Константинович, заведующим научно-исследовательским отделом молекулярной биологии и экспериментальной терапии опухолей, указала, что диссертация Маиляна О.А. на тему: «Клиническое значение мутаций в генах репарации ДНК у больных метастатическим раком предстательной железы», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.1.13. Урология и андрология является научно-квалификационной работой, содержащей современное решение научной задачи – оптимизации выбора тактики лечения больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы на основании комплексного анализа факторов прогноза с учетом



исследования статуса мутаций в генах репарации ДНК, имеющей существенное значение для онкологии и урологии, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.1.13. Урология и андрология.

Соискатель имеет 4 опубликованные работы, все по теме диссертации, общим объемом 1,3 печатных листа, них 3 статьи в изданиях из Перечня рецензируемых научных изданий Университета / Перечня ВАК при Минобрнауки России (в том числе 2 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus); 1 статья в научном журнале.

**Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:**

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):82–88.**
2. **О.А. Маилян, А.С. Калпинский, И.В. Решетов, Ю.В. Анжиганова, К.М. Ньюшко, А.Д. Каприн, М.П. Головащенко, С.П. Кокин, В.А. Стаканов, Б.Я. Алексеев.** Определение распространенности мутаций в генах репарации ДНК в российской популяции у больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. // **Онкоурология. – 2022. – 18(3). – С. 60-66.**

На автореферат диссертации поступили отзывы от: чл.-корр. РАН, доктора медицинских наук, профессора, заведующего онкологическим отделением хирургических методов лечения отделения №4 (онкоурологии); заместителя директора по научной и инновационной работе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации – Матвеева Всеволода Борисовича; доктора медицинских наук, руководителя отделения общей онкологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения Томский национальный исследовательский медицинский центр» Российской академии наук – Усынина Евгения Анатольевича.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что два из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствуют профилю представленной диссертации.

В связи с тем, что диссертация выполнена по двум специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.1.13. Урология и андрология, в состав диссертационного совета с правом решающего голоса, на разовую защиту, введены три доктора наук по специальности 3.1.13. Урология и андрология: доктор медицинских наук, профессор Амосов Александр Валентинович; доктор медицинских наук, доцент Крупинов Герман Евгеньевич; доктор медицинских наук Сирота Евгений Сергеевич – члены диссертационного совета ДСУ 208.001.26 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова



Минздрава России (Сеченовский Университет) (Приказ ректора №1201/Р от 05.10.2022г.).

**Диссертационный совет отмечает, что основании выполненных соискателем исследований:**

Работа выполнена на стыке научных специальностей онкология и урология, что потребовало введения 2-х руководителей

Разработаны факторы статистически достоверно влияющие на общую выживаемость у пациентов с метастатическим кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы, на которые целесообразно ориентироваться при оценке ожидаемой продолжительности жизни.

Предложены новые подходы при определении первой линии лекарственной терапии у пациентов с метастатическим кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы.

Определена частота соматических мутаций генов репарации ДНК в исследуемой группе пациентов.

Доказана связь между назначением лекарственной терапии в первой линии препаратами из группы ингибиторов андрогенового сигнала нового поколения и выживаемостью без прогрессирования у пациентов с мутациями в генах репарации ДНК.

Введены факторы и критерии отбора для назначения лекарственной терапии в 1-й линии у пациентов в исследуемой группе.

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

На основании тщательного изучения большого клинического материала доказана определяющая роль обоснованного выбора 1-й линии лекарственной терапии, влияющего в последующем на выживаемость без прогрессирования.

Применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) выявлена частота мутаций в генах репарации ДНК в российской популяции.

Изложены факторы, определяющие общую продолжительность жизни,

на которые рекомендовано ориентироваться при выборе и назначении лекарственной терапии.

Раскрыты данные о проведенном статистическом групповом и подгрупповом анализе. Также осуществлена последующая оценка факторов, влияющих на выживаемость в исследуемых подгруппах.

Изучена частота выявления соматических мутаций у больных метастатическим кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы.

Проведен комплексный анализ факторов прогноза с учетом исследования статуса мутаций в генах репарации ДНК.

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

Определена частота выявления соматических мутаций у больных метастатическим кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы в российской популяции. На основании чего рекомендовано определять мутации в генах репарации ДНК всем больным метастатическим кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы.

Выявлены факторы, статистически достоверно влияющие на общую продолжительность и выживаемость без прогрессирования в исследуемой группе.

Представлены рекомендации по улучшению оказания квалифицированной медицинской помощи пациентам с метастатическим кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

Теория согласуется с опубликованными данными по теме диссертации.

Идея диссертационного исследования базируется на анализе практики и обобщении передового опыта в данных областях науки, а само исследование выполнено на достаточно высоком методическом уровне.

В работе использованы оригинальные данные полученные в результате проспективного исследования. Проведен ретроспективный анализ базы



данных.

Проведена оценка общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования, также выполнен статистический анализ с определением факторов, влияющих на данные показатели.

Выявлены статистически достоверные ( $p > 0.05$ .) факторы, влияющие на общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования в исследуемой группе.

Установлена статистически достоверная взаимосвязь между выбором лекарственной терапии в первой линии и выживаемостью без прогрессирования.

Использованы современные методики сбора и обработки исходной информации с использованием программ Microsoft Office Word, Excel, STATISTICA 10. Для описания результатов использовались методы непараметрической статистики. Различия между выборками определялись с использованием однофакторного и многофакторного анализа. При построении прогностических моделей для данных о времени до наступления событий использовалась регрессия Кокса. Для определения тесноты и направления корреляционной связи между двумя признаками использовали метод ранговой корреляции по Спирмену. Различия считались достоверными при  $p > 0.05$ .

**Личный вклад соискателя состоит в** непосредственном участии соискателя на всех этапах исследования: в выборе темы исследования, разработке цели, задач и методов исследования, их теоретическом, статистическом и практическом обосновании и реализации.

Автором выполнен анализ имеющейся научной литературы по теме диссертации, планирование работы, осуществлен сбор клинического материала и участие во всех этапах лечения, выполнено последующее наблюдение пациентов. Автор выполнил сбор и статистическую обработку данных об полученных результатов.

Вклад Маиляна Овсепа Араратовича является определяющим на всех



этапах проведенного исследования, подготовке опубликованных научных работ и внедрении новых положений в практику. Данные исследования внедрены в практику отделения пластической хирургии Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России. Материалы исследования используются в преподавании клиническим ординаторам и аспирантам проходящим обучение на кафедре онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии Сеченовского университета.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) утвержденного приказом ректора №0692/Р от 06.06.2022 года, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было.

Соискатель Маилян Овсеп Араратович ответил на задаваемые ему в ходе заседания, вопросы и привел собственную аргументацию.

На заседании 27 апреля 2023 года диссертационный совет принял решение: за решение научной задачи – оптимизация выбора тактики лечения больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы на основании комплексного анализа факторов прогноза с учетом исследования статуса мутаций в генах репарации ДНК., имеющей существенное значение для онкоурологии

Присудить Маилян Овсепу Араратовичу ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет, в количестве 14 человек, присутствовавших на заседании, из них 10 по специальности, рассматриваемой диссертации (7 докторов наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3 доктора наук по специальности 3.1.13. Урология и андрология), из 20 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 3 человека, проголосовали: за присуждение ученой степени – 14, против присуждения ученой степени – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель  
д.м.н., профессор

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
д.м.н.

«28» апреля 2023 года



Хоробрых Татьяна Витальевна

Ветшев Федор Петрович