

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА

Д208.116.01, созданного на базе ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России по диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 28 сентября 2022 г. №23

О присуждении Мусаеляну Араму Ашотовичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Молекулярно-генетические и иммунологические маркеры ответа на терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа при злокачественных опухолях», по специальности 14.01.12 – онкология; принята к защите 08 июня 2022 г. /протокол №15/ диссертационным советом Д 208.116.01 на базе ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России приказ Минобрнауки РФ и Федеральной службы по надзору в сфере образования и науки от 04.11.2012 г. № 105нк-447; /приказ Минобрнауки России № 222/нк от 13.03.2019г. (197758, Санкт- Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 70).

Соискатель Мусаелян Арам Ашотович 1996 года рождения. В 2020 г. окончил лечебный факультет федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

С 2020 года Мусаелян Арам Ашотович является лаборантом научно-методического центра по молекулярной медицине Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. С апреля 2021 года работает младшим научным сотрудником лаборатории молекулярной биологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Диссертация выполнена на базе лаборатории молекулярной биологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации совместно с онкологическими клиниками НИИ хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

Научный руководитель:

Орлов Сергей Владимирович, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, директор.

Официальные оппоненты:

Моисеенко Федор Владимирович – доктор медицинских наук, доцент, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», заведующий отделением биотерапии.

Иванцов Александр Олегович – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор отделения аспирантуры и ординатуры.

Дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена - филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в своем положительном заключении, подписанным руководителем отдела лекарственного лечения опухолей, доктором медицинских наук Феденко Александром Александровичем и заместителем

генерального директора по науке кандидатом медицинских наук Шегаем Петром Викторовичем, указала, что диссертационная работа Мусаеляна Арама Ашотовича на тему «Молекулярно-генетические и иммунологические маркеры ответа на терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа при злокачественных опухолях», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по научной специальности 14.01.12 – онкология, является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная для современной онкологии научно-практическая задача по повышению эффективности терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа путем выявления клинико-лабораторных, морфологических, иммунологических и молекулярно-генетических характеристик солидных опухолей, позволяющих прогнозировать ответ на лечение. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Мусаеляна Арама Ашотовича «Молекулярно-генетические и иммунологические маркеры ответа на терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа при злокачественных опухолях» соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук (п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, с изменениями и дополнениями от 01 октября 2018г № 1168) и паспорту научной специальности «14.01.12 – онкология». Автор диссертации заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по научной специальности 14.01.12 – онкология.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем. По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 3 публикации в центральных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

Мусаелян А.А. Клинико-морфологический портрет опухолей с микросателлитной нестабильностью. / Мусаелян А.А., Назаров В.Д., Будникова А.С., Лапин С.В., Воробьев С.Л., Эмануэль В.Л., Захаренко А.А., Орлов С.В. // Успехи молекулярной онкологии– 2021.– Т. 8 – № 2 – 52–59с.

В приведенной работе определены характерные клинико-морфологические особенности опухолей различных локализаций, в частности колоректального рака с фенотипом микросателлитной нестабильности. Выявлены общие паттерны микросателлитной нестабильности при колоректальном раке и раке тела матки. Участие автора в работе – 90%.

Мусаелян А.А. Циркулирующие предиктивные маркеры ответа на ингибиторы контрольных точек иммунитета при немелкоклеточном раке легкого. / Мусаелян А.А., Акопов А.Л., Лапин С.В., Назаров В.Д., Филиппов Д.И., Эмануэль В.Л., Орлов С.В. // Успехи молекулярной онкологии– 2021.– Т. 8 – № 3 – 34–43с.

В приведенной публикации подробно описаны циркулирующие маркеры в периферической крови, используемые как неинвазивная альтернатива биопсии с целью прогнозирования мониторинга ответа на терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа у пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого. Участие автора в работе – 90%.

Мусаелян А.А. Микросателлитная нестабильность при раке желудка: основы и клиническое применение. / Мусаелян А.А., Оганян К.А., Назаров В.Д., Лапин С.В., Орлов С.В. // Эффективная фармакотерапия– 2021.– Т. 17 – № 30 – 12–17с.

В публикации представлены результаты применения ингибиторов контрольных точек иммунного ответа при лечении больных раком желудка с микросателлитной нестабильностью. Участие автора в работе – 80%.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

- Топузова Эльдара Эскендеровича – доктора медицинских наук, профессора, главного врача Санкт-Петербургского государственного учреждения Здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»;

- Порханова Владимира Алексеевича – академика РАН, доктора медицинских наук, профессора, заслуженного врача РФ, главного врача Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В.Очаповского» министерства здравоохранения Краснодарского края;

- Васильева Леонида Анатольевича – доктора медицинских наук, главного онколога клиники «Современные Медицинские Технологии»;

Отзывы положительные, замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их известными научными разработками в области онкологии.

Доктор медицинских наук, доцент Моисеенко Федор Владимирович – заведующий отделением биотерапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», является признанным высококвалифицированным специалистом, который много лет занимается вопросами лекарственного лечения солидных опухолей, в том числе совершенствованием подходов в иммунотерапии метастатического заболевания.

Доктор медицинских наук Иванцов Александр Олегович – профессор отделения аспирантуры и ординатуры Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, является признанным высококвалифицированным специалистом, известным своими научными работами в области изучения предиктивных маркеров ответа на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.

Ведущая организация - Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена - филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации является одним из ведущих научно-практических медицинских учреждений России, которое имеет большой опыт применения передовых подходов системной терапии солидных опухолей, в том числе иммунотерапии.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненного соискателем исследования, сделан вывод о том, что диссертационная работа Мусаелина Арама Ашотовича «Молекулярно-генетические и иммунологические маркеры ответа на терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа при злокачественных опухолях» по специальности 14.01.12 – онкология, выполненная под научным руководством член-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Орлова Сергея Владимировича, является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача повышения эффективности терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа за счет учета некоторых клинико-лабораторных, морфологических, иммунологических и молекулярно-генетических характеристик солидных опухолей, имеющих прогностическое значение.

Новизна исследования состоит в том, что:

автором разработана и внедрена методика определения микросателлитной нестабильности у больных метастатическим КРР;

впервые отмечена связь объективного ответа однолетней выживаемости без прогрессирования у больных метастатическим колоректальным раком с микросателлитной нестабильностью, получавших монотерапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа во 2 линии, связаны с наличием низкой степени дифференцировки опухоли, опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов и отсутствием муцинозного компонента;

показано, что высокий показатель нейтрофильно-лимфоцитарного отношения 5 и более мутаций EGFR/транслокаций ALK до начала являются независимыми предикторами низкого показателя выживаемости без прогрессирования при проведении терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа у больных распространенной меланомой и немелкоклеточным раком легкого, соответственно;

впервые проведена комплексная оценка влияния развития аутоиммунных реакций на эффективность проводимой терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа во 2 и последующих линиях у больных немелкоклеточным раком легкого и в 1 линии у больных меланомой;

установлено, что высокий показатель выживаемости без прогрессирования связан с появлением иммуноопосредованных нежелательных явлений, наличием анти-ТПО антител и аллельного варианта гена HLA-DRB1*03;

впервые показано, что сывороточные маркеры воспаления, такие как бета-2-микроглобулин, неоптерин, IL-6, IL-18, позволяют прогнозировать раннее прогрессирование заболевания (менее 6 месяцев) и низкие показатели выживаемости без прогрессирования у больных распространенным немелкоклеточным раком легкого и меланомой.

Научное значение заключается в том, что в результате проведенного исследования показана роль развития аутоиммунитета, в частности появление иммуноопосредованных нежелательных явлений, анти-ТПО антител и наличие генотипа HLA-DRB1*03, как предиктора эффективности терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа при немелкоклеточном раке легкого и меланоме кожи. Продемонстрированы данные о возможности использования сывороточных воспалительных маркеров, таких как бета-2-микроглобулин, неоптерин, IL-6 и IL-18, для мониторинга эффективности ингибиторов контрольных точек иммунного ответа у больных распространенным немелкоклеточным раком легкого и меланомой кожи.

Практическое значение работы состоит в том, что показана важность определения морфологических особенностей опухолей в качестве дополнительных предиктивных маркеров эффективности терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа у больных метастатическим колоректальным раком с микросателлитной нестабильностью. Отмечена целесообразность определения до начала лечения нейтрофильно-лимфоцитарного отношения у больных меланомой, а также мутаций EGFR/транслокаций ALK у больных немелкоклеточным раком легкого для прогнозирования ответа на терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.

Результаты исследования внедрены в клиническую практику онкологических клиник ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

Достоверность полученных результатов и обоснованность научных положений диссертационной работы Мусаеляна Арама Ашотовича определяется значительным объемом баз данных, использованием современных методов анализа, информационных технологий и статистической обработки.

Автором лично проведен анализ литературы, разработан дизайн исследования, осуществлен обзор литературных источников по теме работы, обоснована актуальность, сформулированы цели и задачи, проведен сбор материалов исследования, разработан тест для исследования микросателлитной нестабильности, самостоятельно проведено определение иммунологических маркеров. Выполнен анализ полученных результатов и их статистическая обработка, сформулированы выводы и практические рекомендации, а также подготовлены к печати публикации.

Диссертация соответствует критериям внутреннего единства, что подтверждается логичностью и последовательностью изложения материала в соответствии с поставленными задачами. Сделанные автором выводы логически связаны с задачами исследования и базируются на защищаемых автором научных положениях.

Диссертация представляет собой научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям, установленным п.9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (с изменениями и дополнениями от 11 сентября 2021 г. № 1539), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук.

На заседании №23 от 28 сентября 2022 г. диссертационный совет принял решение присудить Мусаеляну Араму Ашотовичу ученую степень кандидата наук по специальности 14.01.12 – онкология.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человека, участвовавших в заседании, из них 8 докторов наук по специальности 14.01.12 - онкология, из 29 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 21, против - 0, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель
диссертационного совета



Майстренко Д.Н.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Генералов М.И.

28.09.2022 г.