

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.01.032.01, СОЗДАННОГО
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. БЛОХИНА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от «19» сентября 2024 г., №18

О присуждении Югай Владимиру Викторовичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Гастроинтестинальные стромальные опухоли: клинко-морфологические особенности, молекулярная гетерогенность и факторы прогноза» по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, принята к защите 27 июня 2024 года (протокол заседания №14) диссертационным советом 21.01.032.01, созданным на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России), 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, приказ о создании диссертационного совета Министерства науки и высшего образования Российской Федерации №105/нк от 11.04.2012 г., №561/нк от 03.06.2021 г.

Соискатель Югай Владимир Викторович 19 октября 1990 года рождения.

В 2014 году соискатель окончил государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Лечебное дело».

В 2021 году соискатель окончил аспирантуру на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Работает в должности врача-онколога в отделении абдоминальной онкологии №4 (эндокринной хирургии) научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Диссертация выполнена в абдоминальном отделении №1 (в настоящее время абдоминальное отделение №4 (эндокринной хирургии)) научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Экзамены кандидатского минимума сданы по дисциплинам: онкология 16.02.2021 г., иностранный язык (английский) 30.05.2019 г., история и философия науки 23.06.2019 г. Справка о сдаче кандидатских экзаменов №13/2023 выдана 02 июня 2023 года в ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Научный руководитель – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Стилиди Иван Сократович, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор.

Официальные оппоненты:

Носов Дмитрий Александрович, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, отделение противоопухолевой лекарственной терапии, заведующий;

Бойчук Сергей Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, медико-биологический факультет, декан, кафедра общей патологии, заведующий

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, в своем положительном отзыве, подписанном Геворкяном Юрием Артушевичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим отделением абдоминальной онкологии №1, указала, что диссертационная работа Югай Владимира Викторовича на тему «Гастроинтестинальные стромальные опухоли: клиничко-морфологические особенности, молекулярная гетерогенность и факторы прогноза» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение научной задачи по оптимизации диагностики, лечения и определения прогноза заболевания пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями, имеющее важное значение для клинической онкологии. По своей актуальности, уровню и объему проведенных исследований, научной новизне полученных результатов и их практической значимости, способу решения поставленных задач диссертационная работа Югай В.В. соответствует всем требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации №62 от 25 января 2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Соискатель имеет 7 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 7 работ, из них в рецензируемых научных изданиях 4 работы.

В опубликованных работах отражены результаты комплексного лечения больных с гастроинтестинальными стромальными опухолями, прогноз заболевания и оценка общей и безрецидивной выживаемости больных. Изучены клиничко-морфологические особенности гастроинтестинальных стромальных опухолей с дефицитом сукцинатдегидрогеназы. Разработана новая методика комбинированного и хирургического лечения гастроинтестинальных стромальных опухолей двенадцатиперстной кишки, особенности послеоперационного течения и прогноз. Определена целесообразность и ценность циторедуктивных операций у пациентов с метастатической формой гастроинтестинальных стромальных опухолей, чувствительные к иматинибу.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах. Научные публикации написаны в соавторстве, при личном вкладе соискателя не менее 70%, объем научных изданий составляет 1,46 печатных листа. Статьи соискателя имеют научно-теоретический и научно-практический характер.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Мазуренко, Н.Н. Молекулярные особенности гастроинтестинальных стромальных опухолей «дикого типа» (KIT/PDGFR WT). / Н.Н. Мазуренко, **В.В. Югай**, И.В. Цыганова // Успехи молекулярной онкологии. – 2023. – Т.10, №4. – С. 61-75.

2. Filonenko, D. Cytoreductive surgery in patients with recurrent or metastatic gastrointestinal stromal tumors sensitive to imatinib: a retrospective analysis of two Russian cancer centers. / D. Filonenko¹, P. Arkhiri, M. Nikulin, I. Sagaidak, **V. Yugai**, L. Zhukova, A. Meshcheryakov // Translational Gastroenterology and Hepatology. – 2023. – 28:9:7. (Журнал ВАК)

3. Мазуренко, Н.Н. Молекулярная гетерогенность и анализ отдаленной выживаемости пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями. / Н.Н. Мазуренко, **В.В. Югай**, И.В. Цыганова, М.П. Никулин, П.П. Архири, О.А. Анурова, Н.А. Козлов, И.С. Стилиди // Успехи молекулярной онкологии. – 2022. – Т. 9, №2. – С. 43-57. (Журнал ВАК)

4. **Югай, В.В.** Клинико-морфологические характеристики пациентов с гастроинтестинальной стромальной опухолью с дефицитом сукцинатдегидрогеназы. / В.В. Югай, М.П. Никулин, Н.А. Козлов, Н.Н. Мазуренко, П.П. Архири, Д.А. Филоненко, О.Б. Абу-Хайдар, И.С. Стилиди // Вопросы онкологии. – 2022. – Т.68, №5. – С. 614-621. (Журнал ВАК)

5. **Югай, В.В.** Метастатическая гастроинтестинальная стромальная опухоль большого сальника. Клинический случай. / В.В. Югай, М.П. Никулин, Н.Н. Мазуренко, В.В. Мочальникова, Д.А. Филоненко, А.А. Мещеряков, В.Е. Бугаёв, П.П. Архири, А.М. Строганова, И.С. Стилиди // Современная онкология. – 2021. – Т.23, №4. – С. 680-684.

6. Никулин, М.П. Гастроинтестинальные стромальные опухоли двенадцатиперстной кишки: ошибки диагностики и современные подходы к лечению / М.П. Никулин, С.Н. Неред, **В.В. Югай**, А.А. Мещеряков, Д.А. Филоненко, Е.С. Колобанова, П.П. Архири, И.С. Стилиди // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2021. – №8. – С. 125-130.

7. Архири, П.П. Особенности хирургического и комбинированного лечения больных стромальной опухолью двенадцатиперстной кишки / П.П. Архири, И.С. Стилиди, С.Н. Неред, М.Г. Абгарян, М.П. Никулин, А.А. Мещеряков, Д.А. Филоненко, О.А. Егенов, **В.В. Югай**, А.Ю. Волков // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2021. – №8. – С. 11-19. (Журнал ВАК)

На диссертацию и автореферат поступили отзывы из:

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. Отзыв подписан Рябовым Андреем Борисовичем, доктором медицинских наук, заместителем генерального директора по хирургии, руководителем отдела торакоабдоминальной онкохирургии Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена. В отзыве указано, что диссертационная работа Югай Владимира Викторовича является актуальным, научно-квалификационным, значимым завершённым трудом, в котором решена важная задача повышения

качества диагностики, лечения и оценки прогноза заболевания пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями, имеющая важное значение для клинической онкологии. Диссертационная работа соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 г. №1539, от 26 октября 2023 г. №1786, от 25 января 2024 г. №62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия;

государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва. Отзыв подписан Филоненко Дарьей Александровной, кандидатом медицинских наук, заведующей отделением дневного стационара по онкологическому профилю. В отзыве указано, что диссертационная работа Югай Владимира Викторовича по своей актуальности, научной новизне, объему и уровню проведенного исследования, значению полученных научно-практических результатов является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача по молекулярно-генетическому тестированию, лечению и прогнозу пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями, имеющая важное значение для практического здравоохранения. Диссертация полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 г. №1539, от 26 октября 2023 г. №1786, от 25 января 2024 г. №62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее

автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что Носов Дмитрий Александрович, доктор медицинских наук, и Бойчук Сергей Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, выбраны из числа компетентных в соответствующей отрасли наук ученых, являющихся экспертами по своей специальности диссертации, имеющих публикации в соответствующей сфере исследования и давших на это свое согласие.

Ведущая организация, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, выбрана как центр, широко известный своими достижениями в области клинической онкологии, способный определить научную и практическую ценность диссертации, и имеющий ученых, являющихся безусловными специалистами по теме защищаемой диссертации, что подтверждается наличием научных трудов по рассматриваемым в диссертации проблемам.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана научная концепция, комплексная оценка клинико-морфологических и молекулярно-генетических характеристик, позволяющая оптимизировать результаты комбинированного лечения пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями;

предложены прогностические группы пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями, основанные на клинико-морфологических и молекулярно-генетических данных, а также лечения и оценки общей и безрецидивной выживаемости;

доказано, что комбинированный подход в лечении пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями является наиболее

эффективным и основным, а также эффективность терапии сунитинибом и регорафенибом у пациентов с прогрессированием болезни на иматинибе;

введены в рутинную практику алгоритмы диагностики и лечения пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями, основанные на определении прогностических групп, исходя из клинико-морфологических и молекулярно-генетических данных.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны положения, вносящие вклад в расширение представлений о течении заболевания, особенностях прогрессирования и эффективности различных методов лечения гастроинтестинальных стромальных опухолей на основании на основании клинико-морфологических и молекулярно-генетических данных;

Применительно к проблематике диссертации результативно **использованы** методы секвенирования молекулы ДНК опухолевой ткани по Сэнгеру, интерпретация результатов, оценка корреляции с клинико-морфологическими характеристиками и прогноза заболевания с учетом вида применяемого лечения с использованием методик современного статистического анализа;

изложены теоретически обоснованные аргументы необходимости детального молекулярно-генетического анализа опухоли, как у первичных пациентов с ГИСО, так и при прогрессировании опухолевого процесса. Показано, что соблюдение предложенной диагностики позволяет обеспечить персонализированный подход к лечению пациентов;

раскрыты основные преимущества детального анализа клинико-морфологических и молекулярно-генетических характеристик обеспечивающий персонализированный подход к лечению пациентов и оценку прогностических факторов;

изучены клинико-морфологические характеристики гастроинтестинальных стромальных опухолей с последующей их корреляцией с молекулярно-генетическими данными; характеристики редкой подгруппы пациентов с ГИСО с дефицитом сукцинатдегидрогеназы; эффективность 2-й и 3-й линий терапии у

пациентов с рецидивными и метастатическими формами ГИСО с учетом мутационного статуса; отдаленные результаты комбинированного лечения больных ГИСО в зависимости от клинических, молекулярно-генетических и морфологических данных; прогностическое значение мутаций в генах *KIT*, *PDGFRA*, а также у больных ГИСО дикого типа;

проведена модернизация существенных подходов молекулярной диагностики и лечения пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями, основанная на оценке отдаленных результатов, позволивших эффективно оптимизировать диагностику и лечение проводимого исследования.

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

разработаны и внедрены алгоритмы молекулярной диагностики пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями, позволяющие оптимизировать результаты комбинированного лечения. Внедрены прогностические группы с гастроинтестинальными стромальными опухолями, основанные на общей и безрецидивной выживаемости пациентов;

определены перспективы практического использования полученных результатов для диагностики и лечения гастроинтестинальных стромальных опухолей;

созданы и представлены практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы по молекулярной диагностике пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

теория построена на подробном анализе литературы в области онкологии и генетики, и является логичным следующим шагом, базирующемся на основе ранее проведенных работ;

идея базируется на ретроспективном анализе практических результатов диагностики и лечения пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями;

установлена эффективность детального молекулярно-генетического и морфологического анализа ГИСО, а также эффективность комбинированного подхода и последующих линий таргетной терапии пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями. Проведено сравнение результатов представленных автором и данных литературы, полученных ранее по рассматриваемой тематике, установлено качественное и количественное совпадение большинства авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках;

использованы современные методики обработки информации: в рамках статистического анализа проведено с помощью пакета статистических программ Microsoft Excel и IBM SPSS Statistics (выпуск 22.0). Отдалённые результаты анализированы и рассчитаны по методу Kaplan-Meier. Для оценки прогностического значения исследуемых факторов построены прогностические модели регрессионного анализа пропорциональных рисков по Cox.

Личный вклад соискателя состоит в участии всех этапов диссертационной работы, проведении анализа отечественной и зарубежной литературы по данной научной тематике, непосредственно сборе данных 244 пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2005 г. по 2020 г. Создана и наполнена база данных, разработан дизайн исследования. Статистическая обработка данных, интерпретация полученных результатов и оформление диссертационной работы. Соискателем подготовлены основные публикации по выполненной работе на основании набранного материала.

На заседании «19» сентября 2024 года диссертационный совет принял решение: за решение актуальной научной задачи - повышения качества диагностики, лечения и оценки прогноза заболевания пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями, имеющей важное значение

для клинической и фундаментальной онкологии, присудить Югай Владимиру Викторовичу ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 11 докторов наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия «медицинские науки», участвовавших в заседании, из 25 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 17, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председательствующий

Диссертационного совета 21.1.032.01,
д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН

Заридзе Д.Г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,
д.б.н., профессор



Кадагидзе З.Г.

19 сентября 2024 г.