

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.032.01, 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 07 ноября 2024 г., № 23

О присуждении Матвееву Алексею Всеволодовичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Молекулярно-генетические маркеры метастазирования светлоклеточного почечно-клеточного рака» по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия принята к защите 05 сентября 2024 года (протокол заседания №17) диссертационным советом 21.1.032.01, 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 Матвеев Алексей Всеволодович, 04 апреля 1994 года рождения.

В 2018 году соискатель окончил федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Лечебное дело».

В 2023 году соискатель окончил аспирантуру на базе отделения онкоурологии НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Работает в должности врача-онколога отделения онкоурологии в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения города Москвы».

Диссертация выполнена в отделении онкоурологии НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Экзамены кандидатского минимума сданы по дисциплинам: Онкология, лучевая терапия 08.02.2022 г., Иностранный язык (английский) 03.06.2022 г История и философия науки 01.06.2022 г. Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 05/2024 выдана 12 марта 2004 года федеральным государственным бюджетным учреждением «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель** - доктор медицинских наук Кононец Павел Вячеславович, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, отделение абдоминальной онкологии №1, отделение торакальной онкологии, директор, заведующий.

**Официальные оппоненты:**

Шпоть Евгений Валерьевич, доктор медицинских наук, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Институт урологии и репродуктивного здоровья человека, заместитель директора по научной работе;

Калпинский Алексей Сергеевич, кандидат медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена, хирургический отдел, заведующий

дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация** федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, в своем положительном отзыве, подписанным Боженко Владимиром Константиновичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим научно-исследовательским отделом молекулярной биологии и экспериментальной терапии опухолей, и утвержденным Солодким Владимиром Алексеевичем, доктором медицинских наук, профессором, академиком РАН, директором, указала, что диссертационная работа Матвеева Алексея Всеволодовича на тему «Молекулярно-генетические маркеры метастазирования светлоклеточного почечно-клеточного рака» является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной задачи современной онкоурологии - прогнозирование метастазирования опухоли светлоклеточного почечно-клеточного рака. По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертация полностью 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 от 21.04.2016 №335, от 01.10.2018 №1168, от 20.03.2021 №426, от 26.09.2022 №1690), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, и ее автор заслуживает присуждения ученой 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 опубликовано 2 работы.

В опубликованных работах отражена оценка и сравнительный анализ основных кандидатов в биомаркеры, применяемых при прогнозировании метастазирования раннего светлоклеточного рака почки; описана сформированная панель биомаркеров для прогнозирования метастазирования раннего светлоклеточного рака почки.

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

**Наиболее значимые работы по теме диссертации:**

1. Апанович, Н. В. Сходство и различие процессов метастазирования и дифференцировки рака почки по экспрессии генов / Н. В. Апанович, А. В. Матвеев, П. В. Апанович А. А. Коротаева, Ф. М. Кипкеева, Т. А. Музаффарова, О. А. Халмурзаев, В. Б. Матвеев, А. В. Карпухин // Онкоурология. — 2021. — Т. 17, № 4. — С.19-25.

2. Apanovich, N. Prediction of Distant Metastases in Patients with Kidney Cancer Based on Gene Expression and Methylation Analysis / N. Apanovich, A. Matveev, N. Ivanova, A. Burdennyu, P. Apanovich, I. Pronina, E. Filippova, T. Kazubskaya, V. Loginov, E. Braga, A. Alimov. // *Diagnostics*. – 2023. – №. 13. – P. 2289.

**На диссертацию и автореферат поступили отзывы из:**

государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», Республика Беларусь, аг. Лесной. Отзыв подписан Красным Сергеем Анатольевичем, доктором медицинских наук, профессором, академиком НАН Беларуси, заместителем директора по научной работе. В отзыве указано, что

диссертационная работа Матвеева А.В. является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой осуществлено решение актуальной задачи, имеющей важное научное и практическое значение для онкологии. 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 г. №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 Жуковой Людмилой Григорьевной, доктором медицинских наук, профессором, членом-корреспондентом РАН, заместителем директора по онкологии. В отзыве указано, что диссертация Матвеева А.В. является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой предложено решение актуальной задачи индивидуализированного подхода к определению показаний для проведения адъювантной терапии у пациентов светлоклеточным раком почки после выполнения им радикального хирургического вмешательства на основании разработанного ПЦР-теста, а также предложены алгоритмы наблюдения этих пациентов в зависимости от риска прогрессирования, имеющие 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 г. №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;

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург. Отзыв подписан Носовым Александром Константиновичем, доктором медицинских наук, старшим научным сотрудником отделения общей онкологии и урологии, заведующим отделением онкоурологии. В отзыве указано, что диссертационная работа Матвеева А.В. является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой осуществлено решение актуальной задачи, имеющей важное научное и практическое значение для онкологии. 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 в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335, от 20 марта 2021 г. №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 Шпоть Евгений Валерьевич, доктор медицинских наук, и Калпинский Алексей Сергеевич, кандидат медицинских наук, выбраны из числа компетентных в соответствующей отрасли науки ученых, являющихся экспертами по специальности диссертации, имеющих публикации в соответствующей сфере исследования и давших на это свое согласие.**

Ведущая организация, федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» 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** молекулярно-генетическая панель генов, состоящая из 4 белок-кодирующих генов и 5 генов микро-РНК, которая рекомендуется к использованию у больных светлоклеточным почечно-клеточным раком для оценки вероятности метастазирования, что позволит оптимизировать выбор тактики лечения больного;

**предложено** определять уровни экспрессии 4 белок-кодирующих генов (*CA9*, *NDUFA4L2*, *BHLHE41*, *EGLN3*) и уровни метилирования 5 генов микроРНК (*miR125B-1*, *miR137*, *miR375*, *miR193A*, *miR34B/C*) в тканях опухолей светлоклеточного почечно-клеточного рака для прогнозирования метастазирования, что позволит оптимизировать выбор тактики лечения больного;

**доказано** преимущество использования комбинированных прогностических моделей, показавших наилучшие показатели при статистической обработке данных, при проведении молекулярно-генетического тестирования при светлоклеточном раке почки;

**введен** в практику анализ профиля экспрессии выявленных 4 белок-кодирующих генов (*CA9*, *NDUFA4L2*, *BHLHE41*, *EGLN3*) и уровня метилирования 5 генов микроРНК (*miR125B-1*, *miR137*, *miR375*, *miR193A*,

*miR34B/C*) методом ПЦР-РВ для прогнозирования метастазирования светлоклеточного рака почки.

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

**доказаны** положения, вносящие вклад в расширение представлений о течении, особенностях метастазирования светлоклеточного рака почки;

применительно к проблематике диссертации результативно **использовано** и проведено молекулярно-генетическое тестирование больных светлоклеточным раком почки, при помощи панели из 9 маркеров для прогнозирования метастазирования, что позволит своевременно диагностировать рецидив заболевания, а также проводить персонализированную адъювантную терапию пациентам с высокой вероятностью появления метастазов, и избежать ненужного лечения при отсутствии факторов риска метастазирования;

**изложены** доказательства связи экспрессии БКГ и метилирования генов микроРНК при метастазировании светлоклеточного рака почки;

**раскрыты** основные преимущества молекулярно-генетического тестирования с использованием 4 белок-кодирующих генов и 5 генов микроРНК для прогнозирования метастазирования светлоклеточного рака почки;

**изучены** на большом клиническом материале профили экспрессии генов, отобранные биоинформационным путем на парных образцах опухоль-контроль при светлоклеточном раке почки, а также определены гены, дифференциально экспрессирующиеся в образцах светлоклеточного рака почки и здоровой ткани. Продемонстрирована статистически достоверная корреляция экспрессии этих генов с прогрессией заболевания;

**проведена модернизация** методов молекулярно-генетического тестирования, обеспечившая получение новых результатов по теме диссертации и позволившая повысить эффективность при прогнозировании метастазирования скГПКР.



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

**разработаны и внедрены** практические рекомендации по молекулярно-генетическому тестированию больных светлоклеточным раком почки, что даст возможность формировать группы риска для динамического наблюдения и применять оптимальные терапевтические подходы для предотвращения метастазирования опухоли, и тем самым улучшить лечение и прогноз данной категории пациентов;

**определены** перспективы практического использования полученных результатов для персонифицированного подхода к лечению больных светлоклеточным раком почки;

**создан** алгоритм по использованию прогностических моделей генов у больных светлоклеточным раком почки;

**представлены** практические рекомендации по проведению молекулярно-генетического тестирования для оптимизации выбора тактики лечения больного светлоклеточным почечно-клеточным раком.

#### **Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

работа выполнена на высоком методологическом уровне, на достаточном по количеству наблюдений клиническом материале, использованные методики соответствовали поставленным задачам;

**теория** построена на подробном анализе литературы и является логичным следующим шагом, базирующемся на основе ранее проведённых работ;

**идея базируется** на детальном анализе результатов наиболее значимых молекулярно-генетических исследований и необходимости выявления опухолей, склонных к метастазированию. Выявленные неблагоприятные прогностические признаки могут в дальнейшем использоваться как критерии селекции кандидатов для назначения адъювантной терапии или динамического наблюдения;

**использованы** современные методики обработки информации: все данные о пациентах и результаты лечения были формализованы с помощью специально разработанного кодификатора и внесены в базу данных, созданную на основе электронных таблиц. Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью известных статистических методов при использовании блока статистических программ «IBM SPSS Statistics 22» и MedCalc (MedCalc Software Ltd., Бельгия). Для оценки взаимосвязи признаков рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона ( $r$ ) и проводили оценку его значимости; корреляцию считали значимой при ее уровне, составляющем  $<0,01$ . Логистическая регрессия использовалась для факторного анализа параметров с двумя вариантами значений. Для определения вероятности развития определённых событий в различных исследуемых группах использовалось вычисление отношения шансов (ОШ) в таблицах  $2 \times 2$ . Во всех случаях использовался 95% доверительный интервал. Для оценки точности прогнозирования события в зависимости от значений анализируемых факторов строили ROC-кривые. По координатам ROC-кривых выделяли пороговое значение анализируемых генов, наиболее значимое для составления прогноза. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по U-критерию - Манна-Уитни. В качестве численной оценки значимости клинического теста (классификации) использовали показатель AUC с критерием отбора  $AUC > 0.7$ . Значения чувствительности и специфичности, с использованием которых строилась ROC-кривая, вычислялись с помощью онлайн-калькулятора - MedCalc Statistical Software. Различия признавали значимыми при  $p < 0,05$ ;

**установлена** возможность определения течения заболевания пациентов, на основании результатов молекулярно-генетического анализа, полученного в ходе тестирования парных образцов опухолевой и нормальной ткани той же почки больных светлоклеточным почечно-клеточным раком;

**использованы** высокотехнологичные методы тестирования, а именно методы обратной транскрипции, ПЦР в реальном времени, бисульфитная конверсия ДНК и количественная метил-специфическая ПЦР.

**Личный вклад соискателя состоит в** проведении сбора и анализа материала по изучаемой теме, тщательного анализа научной литературы, изучении степени разработанности проблемы, на основании чего были сформулированы цель и задачи исследования, разработке дизайна исследования, сбора и статистического анализа архивных данных. В планировании всех этапов диссертационной работы, проведении анализа отечественной и зарубежной литературы по данной научной тематике, непосредственном сборе данных о 80 больных с новообразованиями почки, статистической обработке собранных данных. Автором самостоятельно интерпретированы полученные данные и подготовлены основные публикации по выполненной работе на основании набранного материала. Сформулированы выводы и оформлена диссертационная работа.

Соискатель Матвеев Алексей Всеволодович ответил на задаваемые ему в ходе заседания вопросы и привел собственную аргументацию.

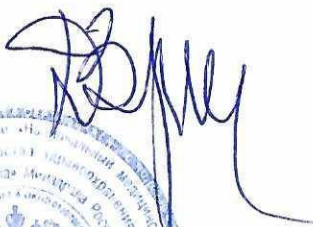
На заседании 07 ноября 2024 года диссертационный совет принял решение за решение актуальной научной задачи – разработку и внедрение в клиническую практику алгоритмов прогнозирования метастазирования у больных светлоклеточным почечно-клеточным раком, которая вносит значительный вклад в улучшение онкологических результатов выживаемости пациентов и имеет важное значение для онкологии, присудить Матвееву Алексею Всеволодовичу ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 12 докторов наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия «медицинские науки», участвовавших в заседании, из 25 человек,

входящих в состав совета, проголосовали: за - 18, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председательствующий  
диссертационного совета,

д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН



Заридзе Д.Г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,

д.м.н., профессор



Кадагидзе З.Г.

07 ноября 2024 г.