

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 «23» ноября 2023г., № 32

О присуждении Уткину Дмитрию Олеговичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Клиническое значение гиперметилированных генов микроРНК и растворимых форм рецептора и лиганда контрольной точки иммунитета PD-1/PD-L1 при раке яичников» по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия принята к защите 21 сентября 2023 года (протокол заседания №23) 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 Уткин Дмитрий Олегович, «09» ноября 1989 года рождения.

В 2012 году соискатель окончил Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по специальности «Лечебное дело».

Работает в должности врача-хирурга в отделении онкогинекологии № 1 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы "Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения города Москвы".

Диссертация выполнена в клиничко-диагностической лаборатории централизованного научно-клинического лабораторного отдела консультативно-диагностического центра НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Научный руководитель - доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Кушлинский Николай Евгеньевич, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, централизованный научно-клинический лабораторный отдел, консультативно-диагностический центр, научный руководитель.

Официальные оппоненты:

Хохлова Светлана Викторовна, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, институт онкогинекологии и маммологии, онкологическое отделение противоопухолевой лекарственной терапии, заведующая;

Стрельников Владимир Викторович, доктор биологических наук, доцент, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», лаборатория эпигенетики, заведующий

дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, в своем положительном

отзыве, подписанном Боженко Владимиром Константиновичем, доктором медицинских наук, профессором, научно-исследовательский отдел молекулярной биологии и экспериментальной терапии опухолей, заведующий, указала, что диссертационная работа Уткина Дмитрия Олеговича на тему «Клиническое значение гиперметилированных генов микроРНК и растворимых форм рецептора и лиганда контрольной точки иммунитета PD-1/PD-L1 при раке яичников» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение научной задачи по повышению эффективности диагностики и прогнозирования течения заболевания у больных раком яичников, имеющей важное значение для развития клинической онкологии. По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов, представленная 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), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Соискатель имеет 13 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 13 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 9 работ.

В опубликованных работах отражены основные результаты по изучению клинического значения и диагностическому потенциалу гиперметилированных генов микроРНК при раке яичников. Показаны результаты исследования уровней рецептора sPD-1 и его лиганда sPD-L1 в плазме крови при оценки длительности выживаемости без прогрессирования у больных раком яичников.

Продемонстрирована потенциальная связь микроРНК в регуляции контрольной точки иммунитета PD-1/PD-L1.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах. Научные публикации написаны в соавторстве, при личном вкладе соискателя не менее 75%, объем научных изданий составляет 2,3 печатных листа. Статьи соискателя имеют научно-теоретический и научно-практический характер.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Брага, Э.А. Пять гиперметилованных генов микроРНК как потенциальные маркеры рака яичников / Э.А. Брага, В.И. Логинов, А.М. Бурдённый, Е.А. Филиппова, И.В. Пронина, С.В. Куревлев, Т.П. Казубская, Д.Н. Кушлинский, Д.О. Уткин, В.Д. Ермилова, Н.Е.Кушлинский // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. – Т.9, № 164. – С. 335–340.

2. Брага, Э.А. Диагностическое значение группы генов микроРНК, гиперметилованных в карциноме яичников / Э.А. Брага, В.И. Логинов, Е.А. Филиппова, А.М. Бурдённый, И.В. Пронина, Т.П. Казубская, Д.С. Ходырев, Д.О. Уткин, Д.Н. Кушлинский, Л.В. Адамян, Н.Е. Кушлинский // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2018. – Т.8, № 166. – С. 213–217.

3. Филиппова, Е.А. Гиперметилованные гены микроРНК в карциноме яичников: системы маркеров прогноза метастазирования / Е.А. Филиппова, В.И. Логинов, А.М. Бурденный, Э.А. Брага, И.В. Пронина, Т.П. Казубская, Д.Н. Кушлинский, Д.О. Уткин, М.В. Фридман, Д.С. Ходырев, Н.Е. Кушлинский // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2019. – Т.1, № 167. – С. 86–90.

4. Кушлинский, Н.Е. Клиническая значимость метилирования группы генов микроРНК у больных раком яичников / Н.Е. Кушлинский, Д.О. Уткин, В.И. Логинов, Е.А. Филиппова, А.М. Бурдённый, Д.Н. Кушлинский, И.В. Пронина, Э.А. Брага // Клиническая лабораторная диагностика. - 2020. – Т.65, №5. – С. 321–327.

5. Кушлинский, Н.Е. Основные компоненты сигнального пути контрольной точки иммунитета PD-1/PD-L1 в плазме крови больных раком и доброкачественными опухолями яичников: клинико-морфологические корреляции / Н.Е. Кушлинский, Е.С. Герштейн, Д.О. Уткин, Н.А. Петрикова, Д.Н. Кушлинский, М.А. Шабанов, М.М. Хуламханова, Л.А. Ашрафян, И.С. Стилиди // Акушерство и гинекология. - 2020. - № 6. – С. 80-88.

6. Кушлинский, Н.Е. Новые микроРНК как потенциальные регуляторы контрольной точки иммунитета PD-1/PD-L1, и прогностический потенциал метилирования MIR9-1 и MIR124-2 при раке яичников / Н.Е. Кушлинский, В.И. Логинов, Д.О. Уткин, Е.А. Филиппова, А.М. Бурденный, Е.А. Короткова, И.В. Пронина, С.С. Лукина, А.В. Смирнова, Е.С. Герштейн, Э.А. Брага // Молекулярная биология. - 2020. – Т.54, № 6. – С. 990–996.

7. Лукина, С.С. Синергизм между уровнями метилирования наборов генов микроРНК в первичных опухолях и метастазах больных раком яичников / С.С. Лукина, А.М. Бурдённый, Е.А. Филиппова, И.В. Пронина, Н.А. Иванова, Т.П. Казубская, Д.Н. Кушлинский, Д.О. Уткин, В.И. Логинов, Э.А. Брага, Н.Е. Кушлинский // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2022. – Т.173, №1. – С. 103–107.

8. Loginov, V.I. Novel miRNA genes deregulated by aberrant methylation in ovarian carcinoma are involved in metastasis / V.I. Loginov, I.V. Pronina, A.M. Burdennyu, E.A. Filippova, D.O. Utkin, T.P. Kazubskaya, D.N. Kushlinsky, D.S. Khodyrev, N.E. Kushlinskii, A.A. Dmitriev, E.A. Braga // Gene. – 2018. – 662. – P. 28–36.

9. Braga, E.A. Diagnostic Value of a Group of MicroRNA Genes Hypermethylated in Ovarian Carcinoma / E.A. Braga, V.I. Loginov, E.A. Filippova, A.M. Burdennyi, I.V. Pronina, T.P. Kazubskaya, D.O. Utkin, D.S. Khodyrev, D.N. Kushlinskii, L.V. Adamyan, N.E. Kuslinskii // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. -- 2018. – Vol 2, №166. – P. 253–256.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы из:

Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России», г. Москва. Отзыв подписан Гудимой Георгием Олеговичем, доктором биологических наук, заведующим лабораторией физиологии иммунитета и аллергии. В отзыве указано, что диссертационная работа Уткина Д.О. является научно-квалификационной работой, в которой содержатся новые данные о растворимых формах рецептора sPD-1 и его лиганда sPD-L1, а также гиперметилированных генах микроРНК как значимых маркеров клинического течения и оценки прогноза у больных раком яичников. Диссертация имеет существенное значение для повышения эффективности диагностики и прогнозирования в 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), 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 «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург. Отзыв подписан Глазановой Татьяной Валентиновной, доктором медицинских наук, заведующей научно-исследовательской лабораторией иммунологии. В отзыве указано, диссертационная работа Уткина Д.О. является самостоятельным, законченным научно-квалификационным исследованием, в котором решена актуальная задача, имеющая важное значение для клинической 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 года №426, от 11 сентября 2021 г. №1539), 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.

Отзывы целиком положительные, замечаний нет.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что Хохлова Светлана Викторовна, доктор медицинских наук, и Стрельников Владимир Викторович, доктор биологических наук, доцент, 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:

разработаны и внедрены в онкологию новые подходы повышающие эффективность диагностики и оценки прогноза у больных раком яичников;

предложено внедрение в качестве дополнительных лабораторных маркеров оценки прогноза безрецидивной выживаемости больных раком яичников исследовать в плазме крови иммуноферментным методом исходные уровни

растворимых форм контрольной точки иммунитета PD-1/PD-L1. Предложено исследовать до начала лечения уровни метилирования генов микроРНК *MIR-9-1*, *MIR-124a-2* в ткани опухоли;

доказано, что по уровню концентрации sPD-1, sPD-L1 в плазме крови и уровню метилирования генов микроРНК в опухоли можно предсказать с высокой долей вероятности длительность безрецидивной выживаемости у больных раком яичников;

введены новые информативные маркеры определения прогноза выживаемости без прогрессирования больных раком яичников, представленные уровнями растворимых форм рецептора - sPD-1 и его лиганда - sPD-L1.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

Доказана возможность использования лабораторного маркера растворимой формы рецептора программируемой гибели клеток sPD-1 и sPD-L1 контрольной точки иммунитета PD-1/PD-L1 в плазме крови больных раком яичников, а также уровни метилирования микроРНК, в качестве потенциальных факторов оценки прогноза выживаемости без прогрессирования;

применительно к проблематике диссертации результативно **использованы** современные высокочувствительные иммуноферментные и молекулярно-генетические методы исследования;

изложены доказательства, что исходные уровни растворимых форм контрольной точки иммунитета PD-1/PD-L1 рецептор программируемой гибели клеток sPD-1 и его лиганд sPD-L1 в плазме крови больных раком яичников связаны с основными клинико-морфологическими характеристиками новообразования, что позволяет использовать показатели указанных опухолевых маркеров при обследовании этой категории пациенток с целью оценки прогноза заболевания. Также изложены аргументы в пользу связи метилирования генов микроРНК в опухолях больных раком яичников с клиническими факторами заболевания (стадией, степенью дифференцировки опухоли, диссеминацией по брюшине) и прогнозом заболевания;

раскрыта важная роль метилирования генов регуляторных онкосупрессорных микроРНК в опухолях больных раком яичников. Показано снижение уровней экспрессии в опухолях относительно прилежащих норм, что соответствует гиперметилированию их генов и подтверждает функциональную роль метилирования в подавлении экспрессии этих генов микроРНК. Проведен анализ результатов лечения больных раком яичников, который показал связь установленных пороговых значений sPD-1 и sPD-L1 с показателями безрецидивной выживаемости;

изучены концентрации содержания sPD-1, sPD-L1 в плазме крови, уровни метилирования и экспрессии генов микроРНК в ткани опухоли и перитонеальных метастазов больных раком яичников, а также ассоциации уровня метилирования группы генов микроРНК в опухоли с содержанием sPD-1, sPD-L1 в плазме крови;

проведена модернизация существующих подходов для повышения эффективности диагностики и анализе выживаемости без прогрессирования пациенток первичным раком яичников с учетом изучаемых лабораторных маркеров (уровней метилирования и экспрессии генов микроРНК, sPD-1, sPD-L1).

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

разработаны и внедрены в практическую деятельность работы Централизованного научно-клинического лабораторного отдела ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России методики по исследованию подходов к повышению эффективности диагностики и оценки прогноза злокачественных новообразований яичников с определением уровня метилирования группы генов микроРНК и растворимых форм рецептора программируемой гибели клеток sPD-1 и его лиганда sPD-L1 контрольной точки иммунитета PD-1/PD-L1;

определены перспективы практического применения оценки изучаемых лабораторных маркеров (уровней метилирования и экспрессии генов микроРНК,

sPD-1, sPD-L1) для повышения эффективности диагностики и прогноза у больных раком яичников;

создана модель применения диагностических маркеров до начала лечения, так как повышенные уровни этих маркеров являются независимыми и статистически значимо связанными факторами с низкими показателями 3-летней безрецидивной выживаемости больных раком яичников;

представлены научно-обоснованные практические рекомендации по оценке прогноза безрецидивной выживаемости больных раком яичников.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

работа выполнена на высоком научно-методическом уровне и основана на большом клиническом материале. В проспективное исследование включены 93 женщины с впервые диагностированным раком яичников, группу контроля составили 35 здоровых женщин;

теория построена на известных проверенных данных, о том, что в метастазирование рака яичников вовлечено множество взаимосвязанных биологических процессов – повышение миграционной активности раковых клеток, эпителиально-мезенхимальный переход, разрушение внеклеточного матрикса, образование сфероидов, апоптоз, аутофагия, ангиогенез, формирование метастазов и появление асцита. В обеспечении этих процессов важную роль играют регуляторные микроРНК. Кроме того, показана положительная взаимосвязь экспрессии рецептора программируемой гибели клетки PD-1 и/или его лиганда PD-L1 при раке яичников с распространенностью и степенью злокачественности опухоли;

идея базируется на возможности гиперметилированных генов микроРНК служить высокоспецифичными и чувствительными диагностическими и прогностическими маркерами рака яичников. Так экспрессия генов супрессорных и/или анти-метастатических микроРНК в опухолях может снижаться посредством метилирования CpG-островков (5'-цитозин-фосфат-гуанин-3') промоторных районов. А также некоторые микроРНК регулирует работу «контрольных точек

иммунитета» - PD-1/PD-L1;

использованы современные достижения онкологии, молекулярной генетики и клинической биохимии свидетельствующие о том, что гиперметилированные гены микроРНК играют критическую роль во многих фундаментальных биологических процессах, связанных с развитием и прогрессией злокачественных новообразований, в частности раке яичников.

установлено, что новые подходы с использованием метилирования и экспрессии группы генов микроРНК и их ассоциации с растворимыми формами рецептора программируемой гибели клетки sPD-1 и его лиганда sPD-L1 повышают эффективность диагностики и оценки прогноза рака яичников;

использованы современные методики обработки информации, проведен статистический анализ. Все вычисления проводили на персональном компьютере с помощью математических пакетов «STATISTICA» и SPSS. Для признаков с распределением, значимо отличающимся от нормального, рассчитывали медиану, квартили и применяли непараметрические методы сравнения. Для несвязанных признаков при количестве групп более двух, p рассчитывали с применением непараметрического варианта дисперсионного анализа Kruskal-Wallis ANOVA & Median test и Mann-Whitney U test при сопоставлении двух групп. Сравнения связанных значений выполняли с применением непараметрических методов анализа Wilcoxon matched pairs test и Kendall's concordance. Для расчета пороговых значений вычисляли 95% доверительные интервалы показателей. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Безрецидивная выживаемость рассчитана методом Kaplan-Meier.

Личный вклад соискателя состоит в: разработке дизайна исследования, аналитическом обзоре отечественной и зарубежной литературы, создании базы данных; сборе биологического материала, практическом ведении и лечении больных, изучении отдаленных результатов лечения, выживаемости без прогрессирования; статистической обработке данных, интерпретации полученных результатов, оформлении диссертации; публикации результатов исследования.

Совокупность сформулированных в диссертации научных положений вносит весомый вклад в современную диагностику и оценку прогноза заболевания у больных раком яичников.

Соискатель Уткин Дмитрий Олегович ответил на задаваемые ему в ходе заседания вопросы и привел собственную аргументацию.

На заседании «23» ноября 2023 года диссертационный совет принял решение: за решение научной задачи по оценке клинической значимости маркеров sPD-1, sPD-L1 и уровня метилирования генов микроРНК, позволяющих выявить до начала лечения группы риска неблагоприятного прогноза и выживаемости без прогрессирования больных раком яичников, имеющей важное значение для развития клинической онкологии, присудить Уткину Д.О. 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,
д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН

Заридзе Д.Г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
д.м.н., профессор
23 ноября 2023 г.



Кадагидзе З.Г.