

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 «06» марта 2025г., № 6

О присуждении Жуликову Ярославу Андреевичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Лекарственная терапия и роль повторных хирургических вмешательств в лечении местнораспространенного и метастатического аденокортикального рака» по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия принята к защите «19» декабря 2024 года (протокол заседания №27) 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 Жуликов Ярослав Андреевич, «25» мая 1995 года рождения.

В 2018 году окончил федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет) по специальности «Лечебное дело».

В 2023 году соискатель окончил аспирантуру на базе на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Работает в должности врача-онколога в отделении противоопухолевой лекарственной терапии № 1 отдела лекарственного лечения научно-исследовательского института (НИИ) клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Диссертация выполнена в отделении противоопухолевой лекарственной терапии № 1 отдела лекарственного лечения 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» февраля 2022 г., иностранный язык (английский) «03» июня 2022 г., история и философия науки «01» июня 2022 г. Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 18/2024 выдана «18» октября 2024 года ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Научный руководитель - доктор медицинских наук Артамонова Елена Владимировна, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, отдел лекарственного лечения, отделение противоопухолевой лекарственной терапии № 1, заведующий.

Официальные оппоненты:

Афанасьева Зинаида Александровна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства

здравоохранения Российской Федерации, Казанская государственная медицинская академия, кафедра онкологии, радиологии и паллиативной медицины профессор;

Шафигуллина Зульфия Рифгатовна, кандидат медицинских наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, клиника имени Э.Э. Эйхвальда, эндокринологическое отделение, заведующий

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, в своем положительном отзыве, подписанном Ветшевым Федором Петровичем, доктором медицинских наук, кафедра факультетской хирургии №1 Института клинической медицины, заведующий кафедрой и Харнасом Сергеем Сауловичем, доктором медицинских наук, кафедра факультетской хирургии №1 Института клинической медицины, профессор кафедры, и утвержденном Демура Татьяной Александровной, доктором медицинских наук, профессором, проректором по научно-исследовательской работе, указала, что диссертационная работа Жуликова Ярослава Андреевича на тему «Лекарственная терапия и роль повторных хирургических вмешательств в лечении местнораспространенного и метастатического адренокортикального рака» является завершённой научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научная задача – улучшение результатов лечения пациентов с местнораспространенным и метастатическим адренокортикальным раком, путем персонализации системного лечения и разработки новых схем лекарственной терапии, имеющая важное значение для онкологии. По своей актуальности, уровню и объему проведенных исследований, научной новизне полученных результатов и их практической значимости, способу

решения поставленных задач диссертационная работа Жуликова Я.А. 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 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), а автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Соискатель имеет 3 опубликованных работы, в том числе по теме диссертации опубликовано 3 работы, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 2 работы.

В опубликованных работах отражены результаты клинических исследований, посвященных лечению метастатического адренокортикального рака; рассмотрена эффективность данной схемы терапии, продемонстрирована значимость химиотерапевтического компонента GemCar у пациентов, резистентных к препаратам платины и митотану; проведен анализ влияния митотана на эффективность химиотерапии, выявлено, что достижение его терапевтической концентрации ассоциируется с улучшением выживаемости без прогрессирования, но само по себе добавление митотана к EDP не приводит к значимому увеличению общей выживаемости.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах. Научные публикации написаны в соавторстве, при личном вкладе соискателя не менее 80%, объем научных изданий составляет 0,71 печатный лист. Статьи соискателя имеют научно-теоретический и научно-практический характер.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Жуликов, Я. А. Эффективность химиотерапии по схеме EDP±митотан в лечении метастатического адренокортикального рака. Прогностические и прогностические факторы эффективности / Я. А. Жуликов, Е. И. Коваленко, В. Ю.

Бохян, М.В. Хорошилов, М.М. Габрава, Е.В. Артамонова // Злокачественные опухоли. – 2021. – Т. 11, № 1. – С. 37-46.

2. Жуликов, Я. А. Эффективность химиотерапии по схеме GemCap + митотан во 2-й и последующих линиях лечения метастатического адренокортикального рака / Я. А. Жуликов, Е. И. Коваленко, В. Ю. Бохян, М.В. Хорошилов, Д.А. Горяинов, А.А. Рослякова, С.С. Магомедова, Е.В. Евдокимова, Е.В. Артамонова. // Тазовая хирургия и онкология. – 2022. – Т. 12, № 3. – С. 36-42.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы из:

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону. Отзыв подписан Владимировой Любовью Юрьевной, доктором медицинских наук, профессором, заведующим отделом лекарственного лечения опухолей. В отзыве указано, что диссертационная работа Жуликова Ярослава Андреевича на тему «Лекарственная терапия и роль повторных хирургических вмешательств в лечении местнораспространенного и метастатического адренокортикального рака» является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача, 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 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 Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента

здравоохранения города Москвы, г. Москва. Отзыв подписан Глазковой Еленой Владимировной, кандидатом медицинских наук, заведующим онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии. В отзыве указано, что диссертационная работа Жуликова Ярослава Андреевича на тему «Лекарственная терапия и роль повторных хирургических вмешательств в лечении местнораспространенного и метастатического адренокортикального рака» является научно-квалификационной работой, в которой осуществлено решение научной задачи – улучшение результатов лечения пациентов с местнораспространенным и метастатическим адренокортикальным раком, имеющей важное значение для 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 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 Афанасьева Зинаида Александровна, доктор медицинских наук, профессор, и Шафигуллина Зульфия Рифгатовна, 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 автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 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 обоснованы подходы к комбинированному лечению местнораспространенного и метастатического адренокортикального рака, включая лекарственную терапию и повторные хирургические вмешательства; разработан и апробирован новый режим дозирования митотана, обеспечивающий достижение его терапевтической концентрации у большей доли пациентов;

предложены оригинальная научная гипотеза, оригинальные суждения по заявленной тематике, а также модернизированный подход к комбинированному лечению местнораспространенного и метастатического адренокортикального рака, включая лекарственную терапию и хирургические вмешательства, предложена оригинальная научная гипотеза о необходимости персонализированного подбора тактики лечения, основанного на распространенности заболевания, уровне ki67;

доказано влияние различных факторов на показатели выживаемости: достижение терапевтической концентрации митотана, распространенность заболевания, уровень ki67, ECOG-статус, распространенность заболевания;

внедрены в клиническую практику и использованы при разработке национальных клинических рекомендаций – новый режим дозирования митотана, а также новые режимы второй и последующих линий терапии адренокортикального рака;

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

исследование расширяет существующие представления о патогенезе, прогнозе и тактике лечения местнораспространенного и метастатического адренокортикального рака;

доказана эффективность повторных хирургических вмешательств у пациентов с длительным контролем заболевания, необходимость достижения терапевтической концентрации митотана, а также эффективность ре-индукции платиносодержащей химиотерапии при длительном бесплатиновом интервале;

Применительно к проблематике диссертации результативно **использованы** современные статистические методы, что позволило выделить наиболее значимые факторы прогноза при местнораспространенном и метастатическом адренокортикальном раке и разработать стратегий для персонализации терапии;

изложены ключевые положения и доказательства, обосновывающие эффективность комбинированных подходов к лечению местнораспространенного и метастатического адренокортикального рака у пациентов с достигнутым контролем болезни на фоне платиносодержащей химиотерапии. Проанализирована проблема выбора дозового режима митотана и предложен стандартизированный вариант терапии;

раскрыты показатели эффективности ре-индукции платиносодержащей химиотерапии при метастатическом адренокортикальном раке. Установлена ее эффективность при длительном бесплатиновом интервале. Определены факторы, влияющие на выживаемость: наличие метастазов в легких, печени и количество зон метастазирования, что может использоваться для стратификации пациентов и выборе терапии первой линии;

изучены факторы, влияющие на показатели выживаемости при местнораспространенном и метастатическом адренокортикальном раке, такие как: распространенность заболевания, локализация метастазов, ECOG-статус, уровень ki67, а также эффективность различных режимов лекарственной терапии местнораспространенного и метастатического адренокортикального рака;

проведена модернизация дозового режима митотана, что позволило достичь частоты достижения терапевтической концентрации препарата у >70% пациентов, а также протоколов второй и последующих линий терапии;

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

разработаны и внедрены в клиническую практику следующие результаты исследования – стандартизированный режим дозирования митотана, а также новый дозовый режим терапии GemCap;

определены показания для выполнения удаления первичной или рецидивной опухоли после завершения химиотерапии, а также показания к назначению ре-индукции платиносодержащей химиотерапии;

созданы и представлены практические рекомендации по персонализации лечения пациентов с местнораспространенным и метастатическим adrenokortikalnym раком. Проведенные исследования легли в основу национальных клинических рекомендаций по лечению adrenokortikal'nogo рака.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

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

теория построена на подробном анализе отечественной и зарубежной литературы и позволяет логично обосновать сформулированные в диссертации задачи;

идея базируется на проведенных ранее ретроспективных исследованиях по лечению метастатического adrenokortikal'nogo рака;

использованы современные статистические методы анализа данных, обеспечивающие высокую степень достоверности полученных результатов. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программных

пакетов SPSS v.20. Для оценки выживаемости использовался метод Каплана-Майера, а различия между группами анализировались с помощью лог-рангового критерия. Достоверность различий считалась значимой при $p < 0,05$. Влияние различных факторов на выживаемость оценивалось с применением регрессионного анализа Кокса. Проведен одно- и многофакторный регрессионный анализ, позволяющий определить прогностические факторы, влияющие на клинические исходы у пациентов с местнораспространенным и метастатическим адренокортикальным раком;

установлены ключевые прогностические факторы, влияющие на эффективность лекарственной терапии и хирургического лечения местнораспространенного и метастатического адренокортикального рака. В частности, доказано, что достижение терапевтической концентрации митотана достоверно коррелирует с увеличением выживаемости пациентов, а распространенность заболевания, уровень Ki-67, ECOG-статус и количество метастатических очагов являются независимыми предикторами клинических исходов. Проведенный анализ показал эффективность ре-индукции платиносодержащей химиотерапии у пациентов с длительным бесплатиновым интервалом, а также значимость удаления первичной или рецидивной опухоли после завершения химиотерапии для улучшения показателей выживаемости;

использованы современные методики сбора и обработки информации: в рамках статистического анализа проведено с помощью статистического пакета программ – SPSS v.20. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по критерию t Стьюдента для нормально распределенных величин или по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Для сравнения качественных параметров применяли точный критерий Фишера и χ^2 . Различия считали значимыми при $p < 0,05$ (95% точности). Для оценки выживаемости использовался метод Каплана-Майера, а различия между группами анализировались с помощью лог-рангового критерия. Достоверность различий считалась значимой при $p < 0,05$. Влияние различных факторов на выживаемость

оценивалось с применением регрессионного анализа Кокса. Проведен одно- и многофакторный регрессионный анализ, позволяющий определить прогностические факторы, влияющие на клинические исходы у пациентов с местнораспространенным и метастатическим адренокортикальным раком;

Личный вклад соискателя состоит в участии всех этапов диссертационной работы, проведении анализа отечественной и зарубежной литературы по данной научной тематике, определении актуальных целей и задач диссертации, формулирование статистических гипотез и разработка дизайна для проспективной части исследования, формирование и заполнение регистра, статистическая обработка данных, интерпретация полученных результатов и оформление диссертационной работы. Соискателем подготовлены основные публикации по выполненной работе на основании набранного материала.

Диссертационная работа является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием, в котором решена важная научная задача – оптимизация результатов лечения пациентов с местнораспространенным и метастатическим адренокортикальным раком путем разработки стратегии комбинированного подхода к терапии, стандартизации режима назначения митотана и внедрения новых режимов лечения, имеющая значение для развития онкологии.

Соискатель Жуликов Ярослав Андреевич ответил на задаваемые ему в ходе заседания вопросы и привел собственную аргументацию.

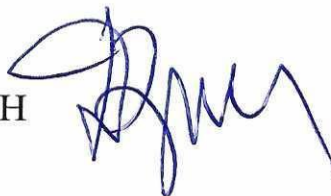
На заседании «06» марта 2025 года диссертационный совет принял решение: за решение важной научной задачи – оптимизация результатов лечения пациентов с местнораспространенным и метастатическим адренокортикальным раком путем разработки стратегии комбинированного подхода к терапии, стандартизации режима назначения митотана и внедрения новых режимов лечения, имеющая значение для развития онкологии, присудить Жуликову Ярославу Андреевичу ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 11 докторов наук, 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.б.н.



Заботина Т.Н.



«06» марта 2025 г.