

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 «5» октября 2023г., № 26

О присуждении Петросяну Араму Паруировичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Клиническое значение проангиогенных факторов и матриксных металлопротеиназ у больных раком желудка» по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия принята к защите 20 апреля 2023 года (протокол заседания №12) 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 Петросян Арам Паруирович, «22» мая 1987 года рождения.

В 2011 году соискатель окончил Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по специальности «Лечебное дело».

В 2019 году соискатель окончил аспирантуру на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Работает в должности врача-онколога онкологического отделения хирургических методов лечения №7 (опухолей гепатопанкреатобиллиарной зоны) 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 онкологическом отделении хирургических методов лечения №7 (опухолей гепатопанкреатобиллиарной зоны) НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

**Научный руководитель** - Стилиди Иван Сократович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, директор;

**Научный консультант** - Герштейн Елена Сергеевна – доктор биологических наук, профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, отдел клинико-лабораторной диагностики, лаборатория клинической биохимии, ведущий научный сотрудник.

**Официальные оппоненты:**

Сельчук Владимир Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медицинский стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. факультет дополнительного профессионального образования, кафедра онкологии, заведующий;

Сергеева Наталья Сергеевна, доктор биологических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Московский научно-исследовательский

институт имени П.А. Герцена, лаборатория прогноза эффективности консервативной терапии опухолей, руководитель  
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, заведующим отделом молекулярной биологии и экспериментальной терапии опухолей, указала, что диссертация является законченной, самостоятельную выполненной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной задачи онкологии в области клинического исследования и применения биологических маркеров опухоли. По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости 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, и ее автор заслуживает искомой степени кандидата/доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Соискатель имеет 9 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 4 работы, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 2 статьи.

В опубликованных работах отражены результаты комплексного проспективного исследования уровней проангиогенных факторов и матриксных металлопротеиназ у больных раком желудка. Проанализировано диагностическое и прогностическое значение этих маркеров, их взаимосвязь с клинико-морфологическими характеристиками рака желудка и сделаны выводы о возможностях их клинического использования.

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 0,42 печатных листов. Статьи соискателя имеют научно-теоретический и научно-практический характер.

**Наиболее значимые работы по теме диссертации:**

1. Герштейн, Е.С. Компоненты сигнальной системы VEGF и матриксные металлопротеиназы в сыворотке крови больных раком желудка / Е.С. Герштейн, А.П. Петросян, О.И. Вашкетова, Н.Е. Кушлинский, И.С. Стилиди // Материалы IV Российского конгресса лабораторной медицины Москва, 3-5 октября 2018 г. Лабораторная служба. — 2018. — Т.7, № 3. — С. 76.

2. Герштейн, Е.С. Сравнительная оценка содержания матриксных металлопротеиназ и компонентов сигнальной системы VEGF в сыворотке крови больных раком желудка / Е.С. Герштейн, А.П. Петросян, Н.Е. Кушлинский, И.С. Стилиди Материалы IV Всероссийской конференции по молекулярной онкологии. 17-19 декабря 2018 г., Москва/ // Успехи молекулярной онкологии. — 2018. — Т.5, №4. — С. 71.

3. Герштейн, Е.С. Фактор роста эндотелия сосудов и растворимые формы его рецепторов 1-го и 2-го типов при раке желудка / Е.С. Герштейн, Е.А. Короткова, А.П. Петросян, И.С. Стилиди, Н.Е. Кушлинский // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2020. — Т. 170, № 12. — С. 783-787 (журнал ВАК).

4. Герштейн, Е.С. Прогностическое значение компонентов сигнальной системы VEGF и матриксных металлопротеиназ в сыворотке крови больных раком желудка / Е.С. Герштейн, Е.А. Короткова, А.П. Петросян, Э.А. Сулейманов, И.С. Стилиди, Н.Е. Кушлинский // Клиническая лабораторная диагностика. — 2021. — Том 66, № 11. — С. 650-654 (журнал ВАК).

**На диссертацию и автореферат поступил отзыв из:**

ООО «Хавен», Клинический госпиталь Лапино группы компаний «Мать и дитя», г. Москва. Отзыв подписан Глуховым Евгением Вячеславовичем,

кандидатом медицинских наук, врачом хирургом-онкологом отделения торако-абдоминальной онкологии. В отзыве указано, что диссертационная работа 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 ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая онкологическая больница №1 Департамента здравоохранения города Москвы». г. Москва. Отзыв подписан Покатаевым Ильей Вячелавовичем, доктором медицинских наук, руководителем службы химиотерапевтического лечения. В отзыве указано, что 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 ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

**Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем,** что Сельчук Владимир Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, и Сергеева Наталья Сергеевна, доктор биологических наук, профессор, 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:

**разработан** алгоритм использования результатов комплексного исследования проангиогенных факторов и опухоль-ассоциированных матриксных металлопротеиназ для уточняющей диагностики и прогнозирования результатов лечения больных раком желудка;

**предложен** оптимальный комплекс биологических маркеров и их пороговые уровни, значимые для диагностики и прогноза;

**доказана** роль проангиогенных факторов (VEGF, VEGFR1, VEGFR2) и матриксных металлопротеиназ (MMP-2, MMP-7, MMP-9), характеризующих инвазивный и метастатический потенциал злокачественных опухолей, как маркеров в диагностике и оценке прогноза рака желудка. злокачественных опухолей, как маркеров в диагностике и оценке прогноза рака желудка. В частности, определение содержания MMP-2 и MMP-7 в сыворотке крови больных раком желудка может быть использовано в качестве дополнительного инструмента в диагностике этого заболевания, т.к. они обладают достаточно высокой чувствительностью и специфичностью. При этом уровни изученных маркеров в сыворотке разнонаправлено влияют на показатели выживаемости пациентов. Многофакторный анализ с включением в модель критериев системы TNM, а также VEGF, sVEGFR1, sVEGFR2 выделил как значимый независимый фактор прогноза общей выживаемости больных раком желудка критерий T) и концентрацию sVEGFR1. В более сложной модели, включавшей помимо

показателей системы ангиогенеза также пороговые уровни всех исследованных MMP, независимыми прогностическими факторами наряду с критерием T оказались только уровни последних, но не маркеры системы ангиогенеза.

**внедрены** новые тесты для лабораторного обследования больных раком желудка – иммуноферментное определение VEGF, sVEGFR1, sVEGFR2, MMP-2, MMP-7, MMP-9, позволяющие провести уточняющую диагностику и прогнозировать безрецидивную и общую выживаемость пациентов.

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

**доказана** роль проангиогенных факторов (VEGF, VEGFR1, VEGFR2) и матриксных металлопротеиназ (MMP-2, MMP-7, MMP-9), характеризующих инвазивный и метастатический потенциал злокачественных опухолей, как маркеров в диагностике и оценке прогноза рака желудка;

**изложены** убедительные доказательства того, что исследованные маркеры могут быть полезны для уточняющей диагностики и корректировки тактики послеоперационного лечения больных раком желудка;

**раскрыты** основные преимущества и относительная безопасность использования сывороточного уровня маркеров ангиогенеза и инвазии для неинвазивной диагностики, мониторинга и прогноза результатов хирургического лечения рака желудка;

**изучена** роль проангиогенных факторов и матриксных металлопротеиназ в патогенезе и прогрессии желудка и их влияние на клиническое течение заболевания;

**проведена модернизация** существующих алгоритмов биохимического обследования больных раком желудка;

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

**разработаны и внедрены** в практику лабораторного обследования больных раком желудка новые биологические маркеры, характеризующие фундаментальные биологические свойства злокачественных опухолей – способность к метастазированию и инвазии, неоангиогенез. Методы

используются в лаборатории клинико-диагностической централизованного научно-клинического лабораторного отдела, а их результаты – в отделении абдоминальной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

**определены** перспективы практического использования полученных результатов для индивидуального подхода в диагностике, мониторинге и уточнения тактики послеоперационного лечения больных раком желудка;

**создана** модель эффективного применения фундаментальных знаний о роли проангиогенных и прометастатических факторов в развитии злокачественных опухолей в клинической практике;

**представлены** предложения по дальнейшему совершенствованию клинико-лабораторного обследования больных раком желудка;

**Оценка достоверности результатов исследования выявила,** что диссертационное исследование выполнено в полном соответствии с запланированным дизайном, достаточном количестве обследованных пациентов (102 больных раком желудка), использовании современных лабораторных методик, которые полностью соответствуют поставленной цели и задачам. Работа выполнена в соответствии с общепринятыми этическими и научными принципами. Полученные в ходе исследования данные обработаны с использованием современных методов статистического анализа. Интерпретация и обсуждение полученных результатов выполнены на основании изучения достаточного количества отечественных и зарубежных работ (212 литературных источников). Выводы и практические рекомендации логичны, подкреплены убедительными фактическими данными, вытекают из результатов проведенных исследований и полностью соответствуют цели и задачам диссертационной работы.

**теория** построена на известных проверенных данных, о том, что биологические маркеры, характеризующие фундаментальные свойства и биологическое поведение злокачественных опухолей, играют важную роль в диагностике, прогнозе и выборе методов лечения онкологических заболеваний;



**идея базируется** на детальном анализе результатов наиболее значимых фундаментальных и клинических исследований, свидетельствующих о необходимости дополнительных исследований в данной области;

**использованы** данные иммунохимического исследования опухолей больных раком желудка и изучения механизмов ангиогенеза и инвазии, на основе которых предложены новые неинвазивные серологические тесты для клинико-лабораторного анализа.

**установлено,** что предложенный алгоритм обследования позволяет улучшить результаты обследования и лечения больных раком желудка. Проведено сравнение результатов автора и данных литературы, полученных ранее по рассматриваемой тематике;

**использованы** современные методики обработки информации: Статистический анализ клинико-лабораторных данных проводили на персональном компьютере с помощью математических пакетов Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.) и SPSS 20. Если не указано иное, значения количественных признаков в таблицах приведены в виде: медиана (Me); нижний квартиль (Q1 - 25% выборки) - верхний квартиль (Q3 - 75% выборки). При сравнении и анализе взаимосвязи показателей использовали непараметрические критерии Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса, тест корреляции рангов Спирмена (rs). Для расчета порогового уровня и оценки диагностической эффективности применялся метод построения ROC-кривых (Receiver Operating Characteristic). В однофакторном анализе общую выживаемость рассчитывали методом Каплана-Мейера; многофакторный анализ проводили с использованием регрессионной модели Кокса.

**Личный вклад соискателя состоит** в том, что все этапы диссертационной работы выполнены при непосредственном участии автора. Автором самостоятельно проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Автор лично проводил набор материала и анализ историй болезни обследуемых пациентов. Диссертантом осуществлены статистическая обработка, анализ и интерпретация собранных материалов,

сформулированы выводы и практические рекомендации, оформлена диссертационная работа.

Соискатель Петросян Арам Паруирович ответил на задаваемые ему в ходе заседания вопросы и привел собственную аргументацию.

На заседании «5» октября 2023 года диссертационный совет принял решение: за решение научной задачи - поиск и внедрение новых биологических маркеров для прогноза и диагностики злокачественных опухолей, в частности, рака желудка, имеющей значение для развития онкологии, присудить Петросяну А.П. ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 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 - 17, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председательствующий  
диссертационного совета,  
д.б.н., профессор

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
д.м.н., профессор

05 октября 2023 г.



Красильников М.А.

Кадагидзе З.Г.