

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» апреля 2023г., № 11

О присуждении Королёвой Анне Анатольевне, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Молекулярно-генетические факторы системы гемостаза в оценке риска развития периоперационных сердечно-сосудистых осложнений у онкологических больных с опухолями торакоабдоминальной локализации» по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия принята к защите 02 февраля 2023 года (протокол заседания №3) 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 Королёва Анна Анатольевна, «04» ноября 1986 года рождения.

В 2011 году соискатель окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по специальности «Лечебное дело».

В 2020 году соискатель окончила аспирантуру на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Работает в должности врача – онколога Клинико-диагностического центра на Белорусской АО «Группа компаний «МЕДСИ».

Диссертация выполнена в онкологическом отделении хирургических методов лечения N11 (торакальной онкологии) научно-исследовательского института (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 Герасимов Сергей Семёнович, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, онкологическое отделение хирургических методов лечения №11 (торакальной онкологии), старший научный сотрудник.

**Научный консультант** - доктор медицинских наук, Любченко Людмила Николаевна, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел молекулярной генетики и клеточных технологий, заведующая.

**Официальные оппоненты:**

Варданян Аршак Варданович, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра хирургии, профессор;

Наседкина Татьяна Васильевна, доктор биологических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук, лаборатория биологических микрочипов, ведущий научный сотрудник

дали положительные отзывы о диссертации.

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, в своем положительном отзыве, подписанном Чердынцевой Надеждой Викторовной, доктором биологических наук, профессором, член-корреспондентом РАН, заместителем директора по научной работе НИИ онкологии, заведующей лабораторией молекулярной онкологии и иммунологии НИИ онкологии, и Добродеевым Алексеем Юрьевичем доктором медицинских наук, главным научным сотрудником отделения абдоминальной онкологии НИИ онкологии, указала, что диссертационная работа Королёвой Анны Алексеевны «Молекулярно-генетические факторы системы гемостаза в оценке риска развития периоперационных сердечно-сосудистых осложнений у онкологических больных с опухолями торакоабдоминальной локализации» является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная задача – выявлены генетические маркеры оценки риска осложнений системы гемостаза а периоперационном периоде у больных раком торакоабдоминальной локализации, имеющая существенное значение для развития онкологии. По объему и методологическому уровню выполненных исследований, научной новизне, практической значимости полученных результатов, а также по представлению результатов в открытой печати диссертационная работа Королёвой А.А. полностью соответствует требованиям ВАК 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, Королева Анна Анатольевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

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

В опубликованных работах представлен анализ ассоциации полиморфизмов генов системы гемостаза F2, F5, FGB, ITGA2, ITGB3, PAI-1 с развитием сердечно-сосудистых осложнений у больных злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации, отражены результаты исследования.

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 0,96 печатных листов. Статьи соискателя имеют научно-теоретический и научно-практический характер.

#### **Наиболее значимые работы по теме диссертации:**

1. **Королёва, А.А.** Роль полиморфизмов генов свертывающей системы крови в развитии инфаркта миокарда у пациентов со злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации / **А.А. Королёва, С.С. Герасимов, П.В. Кононец, Л.Н. Любченко** // Современная онкология. — 2020. — Т. 22, № 4. — С. 66-70. (Журнал ВАК, Scopus).

2. **Королёва, А.А.** Оценка роли полиморфизмов генов системы гемостаза в развитии венозного тромбоза и тромбоземболии легочной артерии в периоперационном периоде у пациентов со злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации / **А.А. Королёва, С.С. Герасимов, П.В. Кононец, Л.Н. Любченко** // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. — 2021. — Т. 9, № 1. — С. 55-62. (Журнал ВАК).

3. **Королёва, А.А.** Молекулярно-генетические детерминанты артериального тромбоза у больных злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации **А.А. Королёва, С.С. Герасимов, Л.Н. Любченко** // MD-ONCO. — 2022. — Т. 2, № 4. — С. 46-55.

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

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. Отзыв подписан Бузиашвили Юрием Иосифовичем доктором медицинских наук, профессором, академиком РАН, заместителем директора Института кардиохирургии имени В.И. Бураковского, руководителем клинко-диагностического отделения, заслуженным деятелем науки Российской Федерации. В отзыве указано, что диссертационная работа Королёвой Анны Анатольевны «Молекулярно-генетические факторы системы гемостаза в оценке риска развития периоперационных сердечно-сосудистых осложнений у онкологических больных с опухолями торакоабдоминальной локализации» является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача, имеющая важное значение для онкологии и практического здравоохранения: определены молекулярно-генетические факторы системы гемостаза, ассоциированные с повышенным риском развития периоперационных сердечно-сосудистых осложнений, у онкологических больных с опухолями торакоабдоминальной локализации. По актуальности, новизне, научной и практической ценности полученных результатов 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;

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской

Федерации, г. Москва. Отзыв подписан Сельчуком Владимиром Юрьевичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой онкологии факультета дополнительного последиplomного образования. В отзыве указано, что диссертационная работа Королёвой Анны Анатольевны «Молекулярно-генетические факторы системы гемостаза в оценке риска развития периоперационных сердечно-сосудистых осложнений у онкологических больных с опухолями торакоабдоминальной локализации» является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача определения роли генетического фактора в риске развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с опухолями торакоабдоминальной локализации, имеющая важное значение для клинической онкологии и практического здравоохранения. Диссертация по своей актуальности, уровню и объему проведенных исследований, научной новизне полученных результатов и их практической значимости 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.

**Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем,** что Варданян Аршак Варданович, доктор медицинских наук, доцент, и Наседкина Татьяна Васильевна, 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 научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр

Российской академии наук», г. Томск, выбрана, как широко известное своими достижениями в области клинической онкологии учреждение, способное определить научную и практическую ценность диссертации, и имеющие 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** концепция роли прокоагулянтных полиморфизмов генов системы гемостаза в развитии тромботических состояний у больных злокачественными опухолями желудка, пищевода, лёгкого.

**Предложено** проведение ДНК-диагностики для выявления маркеров тромбофилии с целью оценки риска развития и профилактики сердечно-сосудистых осложнений в периоперационном периоде больным злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации, перенесшим инфаркт миокарда, ишемический инсульт, венозные тромбоэмболические осложнения, и пациентам без сердечно-сосудистой патологии, но с таковыми у родственников первой степени родства.

**Доказано**, что у пациентов со злокачественными опухолями лёгкого, желудка, пищевода полиморфизмы в генах *F5*, *FGB*, *ITGA2*, *ITGB3*, *PAI-1* могут быть детерминантами сопутствующего инфаркта миокарда, в генах *F5*, *ITGA2*, *ITGB3*, *PAI-1* - венозного тромбоэмболизма, в генах *F2*, *ITGA2*, *ITGB3* - ишемического инсульта.

**Введен** в практику алгоритм молекулярно-генетической диагностики наследственной тромбофилии у больных злокачественными опухолями лёгкого, желудка, пищевода.

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

**доказано**, что у больных злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации статистически значимый риск развития: инфаркта миокарда ассоциирован с носительством генотипов *GA* (ген *F5*), *AA*

(ген *FGB*), *CT* и *TT* (ген *ITGA2*), *TC* (ген *ITGB3*), *4G/4G* (ген *PAI-1*), ишемического инсульта - *GA* (ген *F2*), *TT* (ген *ITGA2*), *TC* (ген *ITGB3*), венозного тромбоза - *GA* (ген *F5*), *CT* и *TT* (ген *ITGA2*) и *CC* (ген *ITGB3*). Повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений у больных злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации также ассоциирован с синергизмом генетических факторов тромбоза.

**Изложены** доказательства возможного субклинического характера носительства мутаций в генах системы гемостаза, что нужно учитывать у больных злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации с отягощённым семейным анамнезом в отношении сердечно-сосудистой патологии.

**Раскрыта** существенная роль синергизма полиморфизмов; частота тромботических состояний находится в прямой линейной зависимости от количества прокоагулянтных мутаций в генах свёртывающей системы крови.

**Изучены** ассоциативные связи носительства полиморфизмов генов *F2*, *F5*, *FGB*, *ITGA2*, *ITGB3*, *PAI-1* с повышенным риском развития венозных тромбозов, инфаркта миокарда, ишемического инсульта у пациентов со злокачественными опухолями желудка, лёгкого, пищевода.

**Проведена модернизация** концепции факторов риска тромботических осложнений у онкологических пациентов со злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации с учётом выявленного молекулярно-генетического фактора, что может стать основой формирования групп риска по развитию тромботических осложнений у данной категории больных и поможет разработать патогенетически обоснованную профилактику сердечно-сосудистой патологии среди носителей мутаций в генах системы гемостаза с учетом принципов персонализированной медицины.

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

**разработана** панель генов системы гемостаза, в рамках которой предложено тестирование больных раком желудка, лёгкого, пищевода с сопутствующими тромботическими состояниями в анамнезе.



**Определены** перспективы практического применения молекулярно-генетического исследования с целью выявления прокоагулянтных мутаций у больных злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации.

**Создана и представлена** возможность применения ДНК-диагностики для выявления полиморфизмов генов системы гемостаза у онкологических больных.

**Представлены** рекомендации по молекулярно-генетическому тестированию больных злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и таковыми в семейном анамнезе.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

работа выполнена на высоком научно-методическом уровне и основана на достаточном экспериментальном материале (данные 223 пациентов), комплексной методике обследования больных, данных молекулярно-генетического исследования полиморфизмов генов системы гемостаза, полученных на сертифицированном оборудовании, применении адекватных методик статистической обработки данных.

**Теория** построена на известных данных из отечественных и зарубежных литературных источников, согласно которой ряд полиморфизмов генов системы гемостаза относятся к факторам высокого кумулятивного (с учётом экзогенных факторов) тромбогенного риска, что согласуется с опубликованными экспериментальными данными диссертационного исследования.

**Идея базируется** на обобщении опыта о том, что онкологический процесс рассматривается как приобретённая тромбофилия, а индуцированная опухолевыми клетками, гиперкоагуляция является ведущим фактором тромбообразования у онкологических больных. При этом белки, кодируемые генами системы гемостаза, являются непосредственными звеньями в каскадах патологической гиперкоагуляции при неопластических процессах. У больных злокачественными новообразованиями в реализации тромботического потенциала крови имеет клиническое значение сочетание опухоль-зависимых факторов гиперкоагуляции с генетическими вариантами тромбофилии, а прокоагулянтные

полиморфизмы данных генов увеличивают риски патологического тромбообразования.

**Использованы** современные данные, свидетельствующие об ассоциации полиморфизмов генов системы гемостаза *F2*, *F5*, *FGB*, *ITGA2*, *ITGB3*, *PAI-1* с повышенным риском тромбообразования, а также о кумулятивном характере тромбогенного риска при носительстве данных мутаций.

**Установлено**, что наиболее часто у онкологических больных диагностируется однонуклеотидные полиморфизмы ингибитора активатора плазминогена *PAI-1*, гена фибриногена *FGB*, генетические aberrации тромбоцитарных гликопротеинов.

**Использованы** современные методики обработки информации. Для статистической обработки данных и выявления корреляционных связей исследованных признаков были применены адекватные методы статистического анализа.

**Личный вклад соискателя состоит** в проведении анализа отечественной и зарубежной литературы по проблеме наследственной тромбофилии, в том числе у онкологических больных, участии в постановке цели и задач исследования, выполнении молекулярно-генетического исследования. Автором выполнен анализ и оценка результатов исследований, подготовлены полученные результаты к публикации и их представление на конференциях с международным участием.

Соискатель Королёва Анна Анатольевна ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию.

На заседании «06» апреля 2023 года диссертационный совет принял решение: за решение актуальной задачи – определение молекулярно-генетических факторов системы гемостаза, ассоциированных с повышенным риском развития периоперационных сердечно-сосудистых осложнений, у онкологических больных с опухолями торакоабдоминальной локализации, имеющей важное значение для развития клинической онкологии, присудить Королёвой Анне Анатольевне 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 21.1.032.01,

д.б.н., профессор

Красильников Михаил Александрович

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.1.032.01,

д.м.н., профессор

06 апреля 2023 г.

Кадагидзе Заира Григорьевна

