

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 «27» июня 2024 г., № 14

О присуждении Горяиновой Алле Юрьевне, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Факторы риска гипертрофии эндометрия на фоне терапии тамоксифеном у пациенток с гормонозависимым раком молочной железы» по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия принята к защите 25 апреля 2024 года (протокол заседания №11) 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 Горяинова Алла Юрьевна «22» марта 1985 года рождения.

В 2008 году соискатель окончила государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо–Осетинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по специальности «Педиатрия».

С 2019 года по 2022 год была прикреплена в качестве соискателя ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России для подготовки диссертации по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (Договор № 79/19-уч. (соиск.) об образовании на обучение по дополнительным образовательным программам от 17 сентября 2019 года).

Работает в должности заведующего координационным отделом противоопухолевой лекарственной терапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клинический онкологический диспансер №1» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Диссертация выполнена 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.

Экзамены кандидатского минимума сданы по дисциплинам: Онкология, лучевая терапия «08» февраля 2022г., Иностранный язык (английский) 16 марта 2021г., История и философия науки (медицинские науки) 19 марта 2021г. Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 20/2023 выдана 19 октября 2023 года в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Научный руководитель - доктор медицинских наук Мещеряков Андрей Альбертович, федеральное государственное учреждение «Федеральный научно – клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства», заместитель генерального директора по лечебной работе.

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, заведующий;

Давыдова Ирина Юрьевна, доктор медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», отдел онкохирургии тазового дна, ведущий научный сотрудник дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, в своем положительном отзыве, подписанном Манихасом Алексеем Георгиевичем, доктором медицинских наук, доцент, кафедра радиологии, хирургии и онкологии, заведующий, указала, что диссертационное исследование Горяиновой Аллы Юрьевны является законченным научно-квалификационным трудом, в котором решена важная научно-практическая задача – повышение эффективности ранней диагностики патологических изменений эндометрия при терапии тамоксифеном по поводу рака молочной железы, имеющая существенное значение для онкологии. Работу характеризует научная новизна, высокий методический уровень, значимость результатов исследования для практического здравоохранения. По своей актуальности, методическому уровню, объему выполненных исследований, новизне полученных данных и их 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, от 26 октября 2023г. № 1786, от 25 января 2024г. № 62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает искомой степени

кандидата наук, а ее автор заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

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

В опубликованных работах отражены проблемы побочных эффектов адъювантной гормонотерапии раннего рака молочной железы, вопросы ранней диагностики, мониторинга и возможных путей коррекции нежелательных явлений, ассоциированных с терапией антиэстрогеном тамоксифеном, совершенствования диагностических алгоритмов тамоксифен-ассоциированной патологии эндометрия. 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 1,29 печатных листа. Статьи соискателя имеют научно-теоретический и научно-практический характер.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. **Горяинова, А.Ю.** Эндокринная терапия рака молочной железы: канцерогенные эффекты тамоксифена / А.Ю. Горяинова, А.И. Стукань, С.В. Мурашко, С.В. Шаров, А.А. Мещеряков // Эффективная фармакотерапия. – 2021. – Т.17, № 5. – С.20–24.

2. **Горяинова, А.Ю.** Индукция овариального стероидогенеза как дополнительный потенциальный фактор риска прогрессирования у пременопаузальных пациенток с гормон-рецептор-позитивным раком молочной железы, получающих тамоксифен в качестве адъювантной терапии / А.Ю. Горяинова, А.И. Стукань, Е.В. Лымарь, З.К. Хачмамук, И.Г. Селезнева // Медицинский совет. - 2022. – Т.9, №16. – С. 131–138.

3. **Горяинова, А.Ю.** Особенности овариального стероидогенеза и гипертрофия эндометрия на фоне адъювантной терапии тамоксифеном у пациенток в пременопаузе с гормонозависимым раком молочной железы / А.Ю.

Горяинова, А.И. Стукань, А.И. Трофименко, А.А. Мещеряков // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2022. – Т.4, №18. – С.111-120.

4. **Горяинова, А.Ю.** Генотипы CYP2D6*3, *4, *6 и гипертрофия эндометрия у больных раком молочной железы на фоне терапии тамоксифеном / А.Ю. Горяинова, Н.Ю.Усман, А.В. Рубанович, С.А. Боринская, А.А. Мещеряков // Вестник РГМУ. – 2023. – №5. – С.19-26.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы из:

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск. Отзыв подписан Таширевой Любовью Александровной, доктором медицинских наук, заведующим лабораторией молекулярной терапии рака научно-исследовательского института онкологии. В отзыве указано, что согласно представленному автореферату диссертационная работа Горяиновой А.Ю. является самостоятельной логично выстроенной завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача по разработке подходов к диагностике гипертрофических процессов эндометрия на фоне лечения тамоксифеном гормонозависимого рака молочной железы, имеющая важное значение для практической онкологии, соответствующей 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 2023г. № 1786, от 25 января 2024г. № 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 «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», г.

Москва. Отзыв подписан Решетовым Игорем Владимировичем, академиком РАН, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой онкологии и пластической хирургии. В отзыве указано, что диссертация Горяиновой А.Ю. 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 года №426, от 11 сентября 2021 г. № 1539, от 26 октября 2023г. № 1786, от 25 января 2024г. № 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 науки Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук, г. Москва. Отзыв подписан Янковским Николаем Казимировичем, академиком РАН, профессором, доктором биологических наук, научным руководителем. В отзыве указано, что диссертационная работа Горяиновой А.Ю. является самостоятельной логично выстроенной завершенной 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 года №426, от 11 сентября 2021 г. № 1539, от 26 октября 2023г. № 1786, от 25 января 2024г. № 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 Хохлова Светлана Викторовна, доктор медицинских наук, и Давыдова Ирина Юрьевна, доктор 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 радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» 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 новые алгоритмы обследования больных раком молочной железы, получающих адъювантную терапию тамоксифеном, позволяющие снизить частоту выполнения инвазивных диагностических манипуляций;

предложены новые подходы к диагностике патологических изменений эндометрия на фоне адъювантной терапии тамоксифеном гормонозависимого рака молочной железы, мониторинг овариального стероидогенеза на фоне адъювантной терапии тамоксифеном с целью выявления больных с гиперэстрогенией, концепция использования фармакогенетического тестирования для прогнозирования влияния тамоксифена на органы женской репродуктивной системы;

доказано практическое значение фармакогенетического тестирования

аллельных вариантов гена цитохрома CYP2D6 и уровня эстрадиола для прогнозирования и ранней диагностики патологии эндометрия на фоне терапии тамоксифеном;

введена диагностическая методика, сочетающая данные фармакогенетического обследования и уровня эстрадиола, позволяющая отбирать пациентов для выполнения инвазивной хирургической диагностики, снизив частоту неоправданных диагностических манипуляций.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны положения, вносящие вклад в расширение представлений о формировании, течении, особенностях патогенеза гипертрофии эндометрия, особенности воздействия тамоксифена на ткань яичников, в том числе стимуляцию овариального стероидогенеза, на фоне терапии тамоксифеном раннего рака молочной железы;

применительно к проблематике диссертации результативно **использован** персонализированный подход к выбору тактики диагностики при ведении больных, принимающих тамоксифен для своевременной коррекции плана адъювантной гормонотерапии;

изложены доказательства эффективности тестирования на носительство различных аллельных вариантов гена цитохрома CYP2D6 в сочетании с изучением уровня эстрадиола для прогнозирования развития тамоксифен-ассоциированной патологии эндометрия и понимания состояния овариального стероидогенеза. Показано, что соблюдение предложенных алгоритмов диагностики позволяет обеспечить персонализированный подход к лечению пациентов;

раскрыто влияние полиморфизмов гена цитохрома P450 CYP2D6 на состояние органов женской репродуктивной системы при терапии тамоксифеном;

изучены эпидемиологические данные распространенности патологических процессов эндометрия на фоне терапии тамоксифеном в когорте больных ранним гормонозависимым раком молочной железы, влияние различных факторов

внешней и внутренней среды на развитие патологии эндометрия во время адъювантной терапии рака молочной железы, роль различных диагностических методик в ранней диагностике патологии эндометрия у данной категории больных;

распространенность основных аллельных вариантов гена цитохрома P450 CYP2D6 в когорте больных гормонозависимым раком молочной железы, взаимосвязь различных аллельных вариантов с развитием гиперэстрогении и гипертрофии эндометрия;

проведена модернизация существующих диагностических подходов к прогнозированию тамоксифен-ассоциированных патологических изменений эндометрия, к диагностике карциномы эндометрия, развивающейся на фоне адъювантной гормонотерапии рака молочной железы.

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

разработаны и внедрены новые алгоритмы диагностики состояния репродуктивной системы у больных гормонозависимым раком молочной железы, показания для проведения обследования с целью диагностики патологии эндометрия;

определены показания к проведению углубленного обследования больных раком молочной железы, получающих адъювантную гормонотерапию;

созданы критерии прогнозирования развития патологии эндометрия на фоне приема тамоксифена;

представлены рекомендации для проведения обследования пациенткам с гормонозависимым раком молочной железы на фоне адъювантной терапии тамоксифеном.

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 в области онкологии и гинекологии, и является логичным следующим шагом, базирующемся на основе ранее проведённых работ;

идея базируется на ретроспективном анализе данных рутинной клинической практики и алгоритмов ведения больных гормонозависимым раком молочной железы, получающих тамоксифен в качестве адъювантной терапии;

использованы высокотехнологичные методы диагностики, результаты которых анализировались в сравнении с данными литературы и собственным опытом в рамках ретроспективного и проспективного исследований;

установлен алгоритм прогнозирования гипертрофии эндометрия на фоне адъювантной гормонотерапии тамоксифеном, основанный на побочных эффектах тамоксифена на овариальный стероидогенез и эндометрий;

использованы современные методики обработки информации: в рамках статистического анализа использовались тест Манна-Уитни и точный тест Фишера для количественных и качественных переменных, 95% доверительный интервал (95% ДИ) для биномиальных пропорций оценивался с использованием метода Уилсона, мета-анализ всех периодов наблюдения проведен по модели фиксированных эффектов Мантеля-Гензеля (Mantel-Haenszel Fixed Effects model), корреляционный анализ для количественных переменных проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции (ρ) Спирмена с соответствующим 95% доверительным интервалом (95% ДИ), статистический анализ и визуализация полученных данных проводились с использованием среды R 4.2.2 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

Личный вклад соискателя состоит

в участии на всех этапах процесса, разработке и внедрении в практику многоцентрового регионального реестра больных гормонозависимым раком молочной железы, получающих терапию тамоксифеном, формировании коллекции биологических образцов и данных о распространенности инактивирующих аллелей гена цитохрома P450 CYP2D6 в когорте больных

гормонозависимым раком молочной железы, разработке и внедрении новых алгоритмов ранней диагностики состояния функции яичников и патологии эндометрия, позволяющих персонализированно подходить к выбору лечения с учётом прогноза заболевания и приоритетов пациента, интерпретации экспериментальных данных и подготовке основных публикаций по выполненной работе). Автором самостоятельно интерпретированы полученные данные и подготовлены основные публикации по выполненной работе на основании набранного материала.

Соискатель Горяинова Алла Юрьевна ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию.

На заседании «27» июня 2024 года диссертационный совет принял решение за решение актуальной научной задачи - разработку и внедрение в клиническую практику алгоритмов ранней диагностики тамоксифен-ассоциированной патологии эндометрия, реализация основных положений которой вносит существенный вклад в улучшение результатов лечения онкологических пациентов и развитие клинической онкологии.

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



Красильников М.А.

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



Кадагидзе З.Г.

27 июня 2024 г.