

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.3.054.05

на базе на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по диссертационной работе Федоринова Дениса Сергеевича на тему «Конституциональные и фармакогенетические биомаркеры эффективности и токсичности химиотерапии у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки).

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 25 марта 2025г., № 2

О присуждении Федоринову Денису Сергеевичу, гражданину Российской Федерации ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация на тему: «Конституциональные и фармакогенетические биомаркеры эффективности и токсичности химиотерапии у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта» по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки) принята к защите 24 января 2025 г., протокол №1-Б диссертационным советом 21.3.054.05 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр.1 Приказ Министерства науки и высшего образования Российской Федерации о создании совета № 485/нк от 22 марта 2023 г.

Соискатель Федоринов Денис Сергеевич, 1996 года рождения, с отличием закончил Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский

Университет) в 2019 году по специальности «Лечебное дело», в 2021 году – окончил ординатуру Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности 31.08.57 Онкология.

В период выполнения диссертационного исследования с 2020 г. по 2025г. Федоринов Д.С. последовательно работал в должности старшего лаборанта кафедры онкологии и паллиативной медицины имени академика А.И. Савицкого, младшим научным сотрудником отдела предиктивных и прогностических биомаркеров НИИ МПМ Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, с 2024 года – в должности ассистента кафедры онкологии и паллиативной медицины имени академика А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. С 2021 года и по настоящее время работает в должности врача-онколога химиотерапевтического отделения №1 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы».

Диссертация выполнена на кафедре онкологии и паллиативной медицины имени академика А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

Сычев Дмитрий Алексеевич - доктор медицинских наук (3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)), профессор, академик РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии

имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России;

Лядов Владимир Константинович – доктор медицинских наук (3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)), доцент, заведующий отделением онкологии №4 Онкологического центра №1 ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина ДЗМ»

Официальные оппоненты:

Журавлева Марина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства Здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Гончаров Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, заведующий отделением хирургических методов лечения и противоопухолевой лекарственной терапии абдоминальной онкологии с койками абдоминальной хирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «**Ярославский государственный медицинский университет**» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном заключении, составленном заведующим кафедрой фармакогнозии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, доктором медицинских наук, доцентом Сидоровым Александром Вячеславовичем и доцентом кафедры онкологии с гематологией ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России,

доктором медицинских наук, доцентом Завьяловым Дмитрием Вячеславовичем и утвержденным доктором медицинских наук, профессором, академиком РАН Хохловым Александром Леонидовичем, ректором ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, указала, что диссертация Федоринова Д.С. является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, а именно улучшения результатов лечения пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта благодаря разработке прогностических моделей эффективности и токсичности химиотерапии на основе фармакогенетических и конституциональных биомаркеров, имеющей существенное значение для клинической фармакологии и онкологии.

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ: в т.ч. 1 - в рецензируемом научном журнале, рекомендованном ВАК при Минобрнауки России для публикации результатов диссертационных исследований, в т.ч. 5 - входящих в международную базу данных и систему цитирования Scopus.

Диссертационная работа Федоринова Дениса Сергеевича на тему «Конституциональные и фармакогенетические биомаркеры эффективности и токсичности химиотерапии у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта» соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842 (в ред. №1382 от 16.10.2024г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени. Отзыв обсужден и одобрен на заседании Управления научных исследований и инноваций ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России протокол № 1 от 28 января 2025 года.

Диссертационная работа выполнена как часть гранта РНФ № 20-75-10158 «Фармакогенетические и фармакокинетические подходы к

химиотерапии опухолей желудочно-кишечного тракта на основе анализа состава тела».

К наиболее значимым работам автора по теме диссертационного исследования относятся:

1. **Федоринов Д.С.** Кахексия и саркопения как предиктивные факторы при раке желудка: наблюдательное исследование / В.К. Лядов, **Д.С. Федоринов**, Я.А. Стаценко, М.А. Лядова, Т.С. Болдырева, В.Н. Галкин // Московский хирургический журнал. – 2024. – № 1. – С. 61-69. – doi: 10.17238/2072-3180-2024-1-61-69. – EDN XSBOEP, ИФ – 0,297, К2

2. **Федоринов Д.С.** Фармакогенетические маркеры токсичности химиотерапии по схеме FOLFOX/XELOX у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта: проспективное наблюдательное исследование / **Д.С. Федоринов**, В.К. Лядов, Ш.П. Абдуллаев, А.А. Качанова, Р.Н. Гейдаров, И.А. Шашков, В.М. Михайлович, С.А. Суржиков, М.А. Лядова, И.В. Сычев, В.Н. Галкин, И.В. Поддубная, Д.А. Сычев // Медицинский Совет. 2023. – Т. 18. – С. 175-184. <https://doi.org/10.21518/ms2023-384>. – EDN VBLCUK, ИФ – 0,470, К1

3. **Федоринов Д.С.** Фармакогенетические маркеры токсичности химиотерапии опухолей желудочно-кишечного тракта: предварительный анализ / **Д.С. Федоринов**, Р.Н. Гейдаров, И.А. Шашков, В.М. Михайлович, М.А. Лядова, И.А. Покатаев, В.К. Лядов // Современная онкология. – 2021. – Т. 23, № 2. – С. 314-318. – doi: 10.26442/18151434.2021.2.200890. – EDN IFXNJI, ИФ – 0,790, К2

4. **Fedorinov D.S.** Genotype-based chemotherapy for patients with gastrointestinal tumors: Focus on oxaliplatin, irinotecan, and fluoropyrimidines / **D.S. Fedorinov**, V.K. Lyadov, D.A. Sychev // Drug Metabolism and Personalized Therapy. – Т. 37, №. 3, 2022, С. 223-228. – doi: 10.1515/dmdi-2021-0162. EDN OTFJFG, ИФ – 0,267, Q2

5. **Fedorinov D.S.** The impact of sarcopenic obesity on treatment outcomes in gastrointestinal cancer: A systematic review / T.S. Dikova, A.Y.

Zatsepina, **D.S. Fedorinov**, V.K. Lyadov // Clinical Nutrition ESPEN. 2022. Т. 47. С. 135-146. – doi: 10.1016/j.clnesp.2021.11.004. – EDN YJVVTA, ИФ – 2,900, Q2

6. Федоринов Д.С. Саркопения, саркопеническое ожирение, миостеатоз как факторы неблагоприятного прогноза при опухолях желудочно-кишечного тракта: обзор литературы / Т.С. Дикова, А.Ю. Зацепина, **Д.С. Федоринов**, В.К. Лядов // Современная онкология. – 2021. – Т. 23, № 1. – С. 141-147. – doi: 10.26442/18151434.2021.1.200715. – EDN ESVQCA, ИФ – 0,790, K2.

В опубликованных работах приводятся основные результаты научного исследования. Недостоверных сведений об опубликованных работах в диссертации не содержится.

На автореферат поступили отзывы:

1. Отзыв от д.м.н., профессора Батищевой Галины Александровны, заведующего кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Отзыв положительный, замечаний не содержит;

2. Отзыв от д.м.н., профессора Куликова Евгения Петровича, заведующего кафедрой онкологии с курсом анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв положительный, замечаний не содержит;

3. Отзыв от д.м.н., профессора Решетько Ольги Вилоровны, заведующего кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Отзыв положительный, замечаний не содержит.

Согласно отзывам, диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, замечаний к содержанию и оформлению автореферата, отражающего результаты диссертационного исследования, нет. Критические замечания в отзывах также отсутствуют.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что официальные оппоненты являются компетентными учеными в соответствующей отрасли медицинской науки и имеющими публикации в сфере клинической фармакологии и онкологии, а ведущая организация признана своими достижениями в медицине и способна определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- **разработаны новые подходы** к оценке эффективности и токсичности химиотерапии у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта с использованием прогностических моделей на основе многофакторного регрессионного анализа с учетом конституциональных и фармакогенетических особенностей пациента;
- **предложено** использование фармакогенетического тестирования, выполнение оценки кахексии, саркопении и мышечной силы пациентов перед началом первой линии химиотерапии по схеме FOLFOX у пациентов с раком желудка и толстой кишки;
- **подтверждена** зависимость эффективности первой линии химиотерапии по схеме FOLFOX у пациентов с раком желудка и толстой кишки от фармакогенетических и конституциональных биомаркеров;
- **доказано** влияние носительства полиморфизмов генов *DPYD* rs2297595, *ERCC1* rs11615, *GSTP1* rs1695 на токсичность первой линии химиотерапии по схеме FOLFOX у пациентов с раком желудка и толстой кишки.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- **доказано**, что у пациентов с раком желудка и толстой кишки токсичность первой линии химиотерапии по схеме FOLFOX зависит от фармакогенетических (*DPYD* rs2297595, *ERCC1* rs11615, *GSTP1* rs1695) и конституциональных (женский пол, возраст старше 73 лет, ECOG 2 статус) биомаркеров. В свою очередь эффективность химиотерапии, выраженная в рисках прогрессирования заболевания и смерти, зависит от фармакогенетических (*ERCC1* rs3212986, *TYMS* rs11280056) и конституциональных (ECOG 2 статус, потеря массы тела до начала лечения, исходное снижение дозоинтенсивности, развитие тяжелой токсичности в процессе лечения) биомаркеров.

– **применительно к проблематике диссертации результативно** с получением обладающих новизной результатов **использованы** как традиционные базовые методы клинико-лабораторного обследования, так и современные методы фармакогенетического тестирования, в том числе гибридизационный анализ на биологических микрочипах, для определения полиморфных вариантов генов;

- **расширены** представления о частоте носительства аллельных вариантов генов *GSTP1* (rs1695), *DPYD* (rs2297595 и rs75017182), *MTHFR* (rs1801133), *XPC* (rs2228001), *TYMS* (rs11280056), *ERCC1* (rs3212986), *ERCC1* (rs11615) у пациентов с метастатическим раком желудка и толстой кишки, а также связь указанных аллельных вариантов с эффективностью и токсичностью первой линии химиотерапии по схеме FOLFOX;

- **изложены** научные представления о влиянии носительства фармакогенетических биомаркеров на параметры безопасности химиотерапии по схеме FOLFOX;

- **доказана** взаимосвязь между конституциональными биомаркерами и эффективностью и токсичностью химиотерапии по схеме FOLFOX у пациентов с метастатическим раком желудка и толстой кишки.

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

- **разработаны новые** прогностические модели, которые позволяют оценить риски прогрессирования заболевания и смерти у пациентов с метастатическим раком толстой кишки на основе ECOG-статуса и локализации первичной опухоли, определить вероятность развития тяжелой нейтропении с учетом пола пациента и генотипа *DPYD* rs2297595, **и внедрены в практику медицинских организаций на региональном уровне** с целью повышения эффективности и безопасности первой линии химиотерапии по схеме FOLFOX у пациентов с метастатическим раком желудка и толстой кишки;
- **определены** фармакогенетические и конституциональные биомаркеры, рекомендованные для прогнозирования эффективности и токсичности химиотерапии по схеме FOLFOX у пациентов с метастатическим раком желудка и толстой кишки;
- **представлены предложения** врачам клиническим фармакологам, врачам онкологам перед началом первой линии химиотерапии по схеме FOLFOX у пациентов с раком желудка и толстой кишки проводить фармакогенетическое тестирование по гену *DPYD*, выполнять оценку кахексии, саркопении и мышечной силы пациентов.
- **предложено** осуществлять тщательный мониторинг нежелательных лекарственных явлений у женщин с раком желудка и толстой кишки в процессе первой линии химиотерапии по схеме FOLFOX.

Положения данного исследования нашли практическое применение в образовательной деятельности РМАНПО Минздрава России и включены в учебные планы программы подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальности 31.08.57 Онкология в раздел «Понятие о самостоятельной, неоадьювантной и адьювантной лекарственной терапии», в учебные планы циклов повышения квалификации врачей: «Опухоли желудочно-кишечного тракта» (72 час), «Онкология» (144 час), «Геномная медицина: основы персонализированного ведения пациентов с опухолями ЖКТ (18 часов)», «Клиническая фармакогенетика с основами персонализированной медицины. Авторский курс академика Д.А. Сычева (72

часа)», «Онкология. Фундаментальные и клинические основы» и «Лекарственное лечение злокачественных опухолей: химио-, иммуно-, таргетная терапия».

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

– **использован** достаточный объем первичных данных, основанных на результатах обследования 150 пациентов с применением современных методов клинического, лабораторного, в т.ч. фармакогенетического, и инструментального исследования с обработкой полученных данных адекватными методами статистики;

– **теория** построена на известных проверяемых данных и фактах, описанных в отечественной и зарубежной литературе, согласуется с опубликованными данными по теме диссертации в ведущих научных журналах;

– **идея** улучшения результатов лечения пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта благодаря разработке прогностических моделей эффективности и токсичности химиотерапии на основе фармакогенетических и конституциональных биомаркеров базируется на результатах изучения международного и отечественного опыта по данному вопросу и собственных исследованиях, проведенных на базе государственных медицинских организаций;

– **использованы** современные методики сбора и обработки информации с применением параметрических и непараметрических методов (t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна-Уитни). Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Оценка выживаемости проводилась по методу Каплана-Мейера. Кривые дожития между группами пациентов сравнивались между собой при помощи

логрангового критерия. Построение кривых выживаемости Каплана–Майера позволило графически представить результаты анализа выживаемости. Анализ выживаемости пациентов также проводился по методу регрессии Кокса, подразумевающему прогнозирование риска наступления события для рассматриваемого объекта и оценку влияния заранее определенных независимых переменных (предикторов) на этот риск.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии во всех этапах выполнения диссертационного исследования: автору принадлежит ведущая роль в выборе направления диссертационного исследования, в формировании дизайна исследования, определении методологического подхода к решению поставленных задач и необходимых для этого исследования методов. Планирование работы, поиск и анализ литературы по теме исследования, разработка базы данных и набор материала, статистическая обработка, анализ и обобщение полученных результатов, написание статей и диссертации выполнены лично автором.

В диссертации решена актуальная научная задача по улучшению результатов лечения пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта с помощью разработки прогностических моделей эффективности и токсичности химиотерапии на основе фармакогенетических и конституциональных биомаркеров. Диссертация соответствует критерию внутреннего единства, что обусловлено концептуальностью и отсутствием методологических противоречий. В ходе проведенного исследования цель исследования достигнута, выполнены все поставленные задачи, сформулированы обоснованные выводы и практические рекомендации.

Диссертационным советом сделан вывод о том, что диссертация Федоринова Дениса Сергеевича «Конституциональные и фармакогенетические биомаркеры эффективности и токсичности химиотерапии у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта» представляет собой завершенную научно-квалификационную работу, которая

соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в ред. №1382 от 16.10.2024г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки).

На заседании 25 марта 2025 г. диссертационный совет принял решение присудить Федоринову Денису Сергеевичу ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 22 человека, из них 6 докторов наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), участвовавших в заседании, из 6 человек, входящих в состав совета, по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки) – 3 доктора наук из 3 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени - 22, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель заседания
диссертационного совета 21.3.054.05
доктор медицинских наук,
профессор

Годков Михаил Андреевич

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.3.054.05
доктор медицинских наук,
профессор



Меньшикова Лариса Ивановна

«25» марта 2025 г.