**Зозуля Антон Юрьевич**

 **дата защиты 21. 12. 2021г.**

Тема диссертации «Изучение иммунологических эффектов стереотаксической лучевой терапии у пациентов с метастатическими формами солидных опухолей» по специальности 3.1.6 – онкология, лучевая терапия, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек – все по специальности 3.1.6 – онкология, лучевая терапия, участвовавших в заседании из 28 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 20, против - нет, недействительных бюллетеней – нет



ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.033.01, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. ПЕТРОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК ЗОЗУЛЕ АНТОНУ ЮРЬЕВИЧУ

аттестационное дело №\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

 решение диссертационного совета от 21.12.2021 №28

О присуждении Зозуле Антону Юрьевичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Изучение иммунологических эффектов стереотаксической лучевой терапии у пациентов с метастатическими формами солидных опухолей» по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия принята к защите 18.10.2021, протокол №22 диссертационным советом 21.1.033.01, созданным на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. Приказ №105/нк от 11.04.2012).

Соискатель Зозуля Антон Юрьевич, дата рождения 13.10.1992, в 2016 году с отличием окончил государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Лечебное дело». В 2018 году окончил ординатуру по специальности «Онкология» в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В 2021 году окончил очную аспирантуру в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России по специальности «Онкология».

С 2019 года Зозуля А.Ю. является младшим научным сотрудником научного отдела онкоиммунологии, с 2020 года по 2021 год по внутреннему совместительству работал врачом-онкологом клинико-диагностического отделения; с сентября 2021 года по внутреннему совместительству работает врачом-онкологом отделения радиотерапии в ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Справки № 533 от 30.09.2020 и №543 от 17.06.2021 о сдаче кандидатских экзаменов выданы в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Диссертация выполнена в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России на базе научного отдела онкоиммунологии и отделения радиотерапии.

Научные руководители:

- доктор медицинских наук, доцент Балдуева Ирина Александровна, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, заведующий научным отделом онкоиммунологии;

- доктор медицинских наук, доцент Новиков Сергей Николаевич, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, заведующий научным отделением радиационной онкологии и ядерной медицины.

Официальные оппоненты:

- Ткачев Сергей Иванович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущий научный сотрудник отделения радиотерапии научно-исследовательского института клинической и экспериментальной радиологии;

- Титов Константин Сергеевич, доктор медицинских наук, доцент, государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента Здравоохранения города Москвы», заведующий онкохирургическим отделением опухолей кожи и мягких тканей.

Официальные оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии»Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону), в своем положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук, профессором Златник Еленой Юрьевной, главным научным сотрудником лаборатории иммунофенотипирования опухолей, указала, что диссертационная работа Зозули Антона Юрьевича является законченным научно-квалификационным трудом. Результаты, полученные автором, имеют большое значение для науки и практики, их достоверность и обоснованность не вызывает сомнений. По своей актуальности, научной новизне, научной и практической значимости, объему проведенного исследования, глубине анализа полученных данных и их достоверности, совокупности использованных методов, диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 года (в редакции от 11.09.2021 № 1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Соискатель имеет 40 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 10 работ, из них в рецензируемых научных изданиях – 5.

Основные работы:

1. Зозуля, А.Ю. Изменение иммунного статуса у пациентов с метастатическими формами солидных опухолей на фоне стереотаксической лучевой терапии / А.Ю. Зозуля, С.Н. Новиков, И.А. Балдуева, Д.В Гирдюк., Н.В. Емельянова, Е.И. Тюряева, Е.А. Федосова, Ф.Е. Антипов, А.Е. Наволока, С.В. Канаев, А.М. Беляев // Вопросы онкологии. – 2020. – Т.66, №3. – С.277–282. Авторский вклад 80%. *В статье представлена динамика иммунологических показателей 29 пациентов после проведения стереотаксической лучевой терапии, которые свидетельствуют об индукции Т-клеточного звена на фоне снижения активности показателей гуморального иммунитета.*
2. Зозуля, А.Ю. Иммунологические эффекты стереотаксической лучевой терапии при злокачественных новообразованиях различных локализаций: обзор литературы / А.Ю. Зозуля, И.А. Балдуева, С.Н. Новиков // Сибирский онкологический журнал. 2020. – Т.19. – №5. – С.108–113. Авторский вклад 90%. *В данной публикации проведен систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, о системных (абскопальных) эффектах лучевой терапии, которые опосредованы иммунологическими феноменами.*
3. Зозуля, А.Ю. Характер изменения иммунного статуса у пациентов с метастатическими формами солидных опухолей, подвергшимся стереотаксической лучевой терапии: зависимость от дозы и количества облученных очагов / А.Ю. Зозуля, И.А. Балдуева, С.Н. Новиков, Д.В Гирдюк., Н.В. Емельянова, Е.И. Тюряева, Е.А. Федосова, Ф.Е. Антипов, А.И. Арсеньев, И.А Коробова., М.М. Гиршович, С.В. Канаев, А.М. Беляев // Вопросы онкологии. – 2021. – Т.67, №3. – С.391–396. Авторский вклад 65%. *В публикации отражено, что по данным анализа иммунных статусов у 30 пациентов использование более высоких доз стереотаксической лучевой терапии ассоциировано с более выраженным противоопухолевым Т-клеточным иммунным ответом, в то время как анализ групп пациентов с различным количеством облученных очагов на настоящий момент требует дальнейшего исследования.*
4. Балдуева, И.А. Стереотаксическая лучевая терапия в фокусе системных иммунологических эффектов / И.А. Балдуева, А.Ю. Зозуля, С.Н. Новиков // Злокачественные опухоли. 2019. – №9 (3s1). – С. 23-25. Авторский вклад 90%. *В публикации рассматриваются механизмы радиоиндуцированного иммунного ответа, иммунологические феномены стереотаксической лучевой терапии, различные подходы при комбинированном применении радиотерапии и иммунотерапии, результаты клинических исследований.*

Материалов или отдельных результатов, используемых в диссертации без ссылок на авторов и (или) источников заимствования, нет. Недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, отсутствуют.

На автореферат поступило 2 отзыва от:

- доктора медицинских наук Сокуренко Валентины Петровны, заведующей радиотерапевтическим отделением №4 федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главного внештатного радиотерапевта Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга;

- доктора медицинских наук, профессора Калининой Наталии Михайловны, главного научного сотрудника отдела лабораторной диагностики федерального государственного бюджетного учреждения «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России.

Отзывы положительные, не содержат замечаний.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что они являются ведущими специалистами по теме представленной диссертации и дали свое согласие, а ведущей организации – тем, что она является ведущей научной организацией в области онкологии, иммунофенотипирования, онкоиммунологии.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

**- выявлена** активация Т-клеточного звена иммунной системы на фоне снижения количества регуляторных Т-лимфоцитов и антителопродуцирующих клеток после проведения стереотаксической лучевой терапии;

**- определено,** что при облучении метастатических очагов в дозах EQD2=93,75 Гр – 105,75 Гр происходит более выраженная активация Т-клеточного иммунного ответа, чем при EQD2=150 Гр;

**- установлено,** что в группе с облучением одного метастатического очага наблюдается более выраженная активация Т-клеточного звена иммунитета по сравнению с группой, где лучевой терапии подверглись два и более метастаза;

**- доказано,** что более выраженное увеличение показателей Т-клеточного звена иммунитета определяется после радиотерапии метастатических очагов в печени по сравнению с облучением метастазов в легких;

**- показано**, что в группе с негативной экспрессией PD-L1 после проведения стереотаксической лучевой терапии происходит более активный иммунный ответ по сравнению с пациентами с позитивным статусом PD-L1.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

**- изложены** доказательствапозитивных иммунологических изменений, возникающих после проведения стереотаксической лучевой терапии метастатических очагов в печени или легких;

**- изучена** взаимосвязь иммунологических изменений после стереотаксической лучевой терапии метастазов и статусом PD-L1.

Значение полученных результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

- **установлены** позитивные активирующие иммунологические изменения, возникающих после лучевого воздействия, что может использоваться при сочетании стереотаксической лучевой терапии с иммунотерапевтическими препаратами у пациентов с метастатическими формами солидных опухолей;

**- представлена** возможность использования стереотаксической лучевой терапии как в качестве самостоятельного фактора, индуцирующего иммунный ответ, так и в комбинации с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа у пациентов с негативной экспрессией PD-L1

Результаты исследования внедрены и используются в исследовательской и практической деятельности научного отдела онкоиммунологии (акт внедрения от 08.09.2021), научного отделения радиационной онкологии и ядерной медицины (акт внедрения от 08.10.2021) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Полученные результаты исследования могут быть также использованы в лекциях и практических занятиях по радиотерапии на кафедрах онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии медицинских ВУЗов.

Достоверность результатов работы подтверждается достаточным объемом выборки (проанализирована динамика иммунологических изменений у 46 пациентов с метастатическими формами солидных опухолей, которым была проведена стереотаксическая лучевая терапия на метастатические очаги в печени или легких), сопоставимым с существующими международными исследованиями, использованием современных иммунологических методов диагностики, а также обработкой полученных данных с применением корректных методов статистического анализа.

Личный вклад соискателя заключается в непосредственном участии на всех этапах проведения научно-исследовательской работы, а именно: скрининг пациентов для проведения стереотаксической лучевой терапии, создание лучевого плана и непосредственно проведение радиотерапевтического лечения больных; забор биоматериала и выполнение иммунологических исследований, анализ и обобщение данных, статистическая обработка полученных результатов. На разных этапах работы полученные результаты подготавливались для публикации и представления на научно-практических мероприятиях различного уровня. Участие соискателя при первичном отборе пациентов, выполнении радиотерапии и иммунологических анализах – 100%, обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы – 90%. Все научные результаты, представленные в работе, соискателем получены лично.

На заседании 21.12.2021 диссертационный совет пришёл к выводу, что в диссертации решена актуальная научная задача, доказывающая позитивные иммунологические эффекты стереотаксической лучевой терапии, что может использоваться для разработки комбинированных терапевтических подходов с целью улучшения результатов лечения пациентов с метастатическими формами солидных опухолей. Диссертационный совет принял решение присудить Зозуле Антону Юрьевичу степень кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве – 20 человек, из них докторов наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия – 20, участвовавших в заседании, из 28 человек, входящих в состав совета проголосовали: за – 20, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор Беляев Алексей Михайлович

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук Филатова Лариса Валентиновна

21.12.2021