

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора
Цуканова Владислава Владимировича
на диссертацию Белковец Анны Владимировны
«Персонифицированная оценка рисков развития рака желудка с
использованием серологических и генетических параметров»,
представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук
по специальности: 14.01.04 – внутренние болезни**

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Белковец Анны Владимировны посвящена актуальной проблеме медицины – персонифицированной оценке рисков рака желудка с помощью серологических и генетических параметров при высокой *H.pylori* инфицированности населения. Рак желудка (РЖ) занимает лидирующие позиции среди всех злокачественных новообразований в мире и является одной из ведущих причин онкологической смертности.

Исследования последних лет показывают, что серологический скрининг с использованием набора биомаркеров может служить индикатором предопухолевой патологии и раннего РЖ (Hamashima С., 2018). Благодаря принятым в Японии национальным программам по борьбе с раком и проведению массового скрининга, включающего и серологические методы, в этой стране отмечается самая высокая выживаемость при РЖ в мире, составляющая 53%. В других же регионах мира этот показатель не превышает 20%.

Выявление групп с предраковыми заболеваниями желудка, то есть с повышенным риском РЖ с помощью неинвазивных методов, а также с учетом наследственной отягощённости является необходимым инструментом для профилактики этого заболевания. В этой связи предпринятая работа представляется безусловно актуальной.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

На защиту соискателем вынесено 4 положения, которые четко суммируют основные итоги работы, полученные исходя из цели и задач исследования. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с темой научно-исследовательской работы Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению» (АААА-А17-117112850280-2) и соответствует специальности «Внутренние болезни» - 14.01.04. Диссертант квалифицированно выявляет и формулирует проблему, определяет цели и задачи исследования, что позволяет охарактеризовать понятийный аппарат, как продуманный. Анализ диссертационной работы позволяет сделать заключение об обоснованности выносимых на защиту научных положений, которые соответствуют полученным результатам, выводам и практическим рекомендациям.

Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Объем выборки в представленной работе достаточен для обоснования выводов, примененные автором методы исследования, позволяют получить результаты, на основании которых сформулированы резюмирующие разделы диссертации.

Диссертационная работа состоит из двух частей: для изучения частоты и особенностей атрофического гастрита проведено исследование случайной

выборки жителей Новосибирска 45–69 лет (246 человек) в рамках кросс-секционного одномоментного исследования международного проекта НАРИЕЕ, проводимого в 2003–2005 гг. (9360 человек: Кировский, Октябрьский районы г. Новосибирска) и итогов текущей клинической практики у 1 171 лица в возрасте 18–83 лет (оппортунистический скрининг).

На II этапе популяционного исследования в 2008 и в 2012 гг. база данных НАРИЕЕ была сопоставлена с данными базы регистра рака (случаи рака желудка с 2003–2011 гг. в Кировском и Октябрьском районах Новосибирска). Для выявления серологических маркеров РЖ был использован дизайн «гнездовой случай-контроль». Методом случайных чисел из базы данных когорты НАРИЕЕ к каждому случаю РЖ в соотношении 1 : 2 был подобран соответствующий контроль, совпадающий по району жительства, полу и возрасту, и не попавший в «Регистр рака»: всего 156 случаев (52 – основная группа, 104 – контрольная группа).

Анализ биомаркеров атрофии и других факторов риска при раке желудка проводили в исследовании «серия случаев» пациентов с РЖ (85 человек). Для этой группы было проведено исследование «случай-контроль», где образцы ДНК пациентов с раком желудка и образцы ДНК из контрольной группы, подобранные по полу и возрасту из базы НАРИЕЕ, MONICA были прогенотипированы (IL-6, IL1B, CASP8 и TP53).

Научные данные корректно обработаны с применением современных методов статистики и детально проанализированы. Основные научные положения, выводы и практические рекомендации вытекают из результатов исследования и отражают поставленные задачи, что подтверждает достоверность включенных в диссертацию материалов. Теоретический раздел диссертации построен на проверяемых данных, не противоречит опубликованным материалам в ведущих научных изданиях, отражающих данную проблематику. Идеи базируются на анализе материалов собственных исследований, проведенных в НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН.

Главные итоги диссертации опубликованы в 29 печатных работах, 13 из которых статьи в научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК РФ, обсуждены на ряде представительных российских и международных научных форумах и получили одобрение ведущих специалистов.

Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В диссертационной работе впервые в России сопоставлены результаты эпидемиологического и оппортунистического скрининга и показана значительная доля аутоиммунного варианта хронического атрофического гастрита среди предраковых заболеваний желудка. Очевидной новизной обладает верификация системы стратификации рака желудка, предложенная японскими авторами (Miki K. et al., 2011), для популяции населения одного из крупных российских городов.

Генетические исследования представляют собой важный и, безусловно, новый раздел работы. Соискатель впервые показала, что наибольшую прогностическую ценность среди анализируемых полиморфизмов кандидатных генов (IL1B, IL6, CASP8, TP53) в определении риска рака желудка представлял полиморфизм 511C/T (rs16944) гена IL1B. У носителей редкого Т аллеля и, особенно, Т/Т генотипа риск рака желудка был достоверно выше, чем у носителей С аллеля (С/С генотипа).

В целом очень важным и новым итогом работы является стремление автора решить проблему скрининга предраковых заболеваний желудка на соответствующем международным стандартам уровне с активным использованием генетических методов.

Научное значение диссертации заключается в создании фундаментальной базы для дальнейшего изучения патогенеза и методов верификации предраковых заболеваний желудка. Значение для практики обусловлено тем, что внедрение неинвазивных методов диагностики значительно повысит

возможность ранней диагностики рака желудка и, в конечном итоге, выживаемость больных.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные результаты диссертационной работы Белковец Анны Владимировны имеют несомненную практическую значимость, так как автором изучены серологические и генетические маркеры для оценки риска развития рака желудка при высокой *H.pylori* инфицированности населения. В работе показана прогностическая ценность серологических маркеров атрофии (пепсиноген I и соотношение пепсиногенов I/II) для риска рака желудка с установлением их отрезных точек и оценена система стратификации риска рака желудка «ABCD». Включение серологических и генетических параметров позволит персонифицировать риск рака желудка.

Полученные в диссертационной работе данные могут быть использованы для выделения пациентов с возможным аутоиммунным гастритом, что позволяет своевременно верифицировать это заболевание.

Материалы диссертации хорошо апробированы на ряде конгрессов: Европейской гастронеделе (Барселона, Испания, 2010); 10-м международном конгрессе по раку желудка (Верона, Италия, 2013); конференции Европейской рабочей группы по изучению *H.pylori* (Мадрид, Испания, 2013); американской гастроэнтерологической неделе (Чикаго, США, 2014); XX, XXII, XXIII Российских гастроэнтерологических неделях (Москва, 2014, 2016, 2017) и других.

Результаты исследования внедрены и используются в научной, педагогической и клинической работе НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, сотрудниками кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России. Результаты исследования внедрены в практику работы гастроэнтерологического отделения НУЗ «Дорожная

клиническая больницы на ст. Новосибирск-Главный ОАО «РЖД» для выявления групп риска рака желудка.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

На основании результатов проведенного исследования автор предлагает активно выявлять атрофический гастрит – основное предраковое заболевание желудка в возрасте 35–40 лет с использованием серологических биомаркеров атрофии, включая аутоиммунный его вариант, и формирования групп риска рака желудка. Рекомендовано использовать персонифицированный алгоритм формирования групп риска рака желудка с помощью неинвазивных серологических и генетических методов исследования.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 14.01.04 - внутренние болезни (медицинские науки), а именно: пункту 2 «Изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований», пункту 3 «Совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностической и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов» и пункту 5 «Совершенствование и оптимизация лечебных мероприятий и профилактики возникновения или обострения заболеваний внутренних органов».

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертация Белковец А.В. изложена в классическом стиле, цель и задачи работы прописаны понятно и логично вытекают из названия диссертации. Работа состоит из литературного обзора, описания материалов и методов

исследования, 5 глав с результатами собственных исследований, обсуждения полученных данных, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложения. Диссертация имеет объем в 289 страниц машинописного текста, включает 122 таблицы и 26 рисунков. Список использованных в работе литературных источников содержит 314 публикаций, из которых 278 - в зарубежных изданиях.

Обзор литературы изложен на 30 страницах и включает 4 раздела, построен с использованием современных источников и хорошо обосновывает необходимость ранней диагностики предраковых заболеваний желудка. Автор анализирует известные на настоящий момент времени сведения о неинвазивном скрининге атрофического гастрита и представляет данные по основным факторам риска рака желудка, включая генетический полиморфизм некоторых кандидатных генов.

Во **второй главе**, занимающей 14 страниц, подробно описаны все разделы дизайна исследования, дана подробная клиническая характеристика включенных в программу пациентов с атрофическим гастритом и раком желудка. Выбранные автором клинические, лабораторные и молекулярно-генетические методы исследования соответствуют поставленным цели и задачам работы, являются современными и достаточными для получения планируемых результатов. Методы статистической обработки описаны полно и понятно, соответствуют современным требованиям и вопросов не вызывают.

Собственные исследования описаны в главах с 3 по 5 и составляют в общей сложности 140 страниц.

В третьей главе автор излагает особенности атрофического гастрита у жителей Новосибирска по результатам серологического исследования: в случайной выборке 45-69 лет и в текущей клинической практике у пациентов 18-83 лет.

Четвертая глава посвящена результатам проспективного исследования «случай-контроль», в котором показана прогностическая ценность пепсиногена

I и соотношения пепсиногенов I и II для риска рака желудка с установлением их пороговых величин, определяющих риск рака желудка у жителей Новосибирска. Положительно оценена система стратификации риска рака желудка «ABCD». Приведены данные по полиморфизму генов IL1B, IL6, CASP88 и TP53 с выявлением значимости полиморфизма 511C/T (rs16944) гена IL1B (носительство T/T генотипа и его ассоциации с низкими значениями пепсиногена I и соотношения пепсиногенов I и II) для риска рака желудка. В этой главе автор проводит оценку рисков рака желудка с помощью многофакторного регрессионного анализа.

В пятой главе соискатель оценивает биомаркеры атрофии и другие факторы риска, включая полиморфизм некоторых кандидатных генов (IL1B, IL6, CASP8, TP53) у пациентов с диагностированным раком желудка. В этой же главе представлен персонифицированный алгоритм формирования групп риска рака желудка с использованием серологических и генетических параметров, данных о наследственности и курении.

Итог анализа материалов диссертации изложен на 31 странице раздела **«Обсуждение»**. В данном разделе было представлено научное обоснование скрининга предраковых заболеваний желудка и представлено полное осмысление научных результатов исследования. Диссертант сравнивает полученные результаты исследования с данными российских и зарубежных авторов, проводит глубокий анализ литературы, использованной автором.

В **заключении**, составляющем 9 страниц, автор подводит итоги проведенного исследования.

Выводы вытекают из поставленных задач и полностью им соответствуют, **практические рекомендации** аргументированы. Диссертация написана доступным литературным языком, хорошо оформлена.

Аннотация полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями п. 25 Положения о присуждении ученых степеней.

Принципиальных замечаний к работе нет. В качестве дискуссии диссертанту предлагается ответить на ряд вопросов:

1. Как соотносятся данные определения частоты атрофического гастрита в Новосибирске с результатами международных исследований?
2. Чем можно объяснить высокую долю диагностики аутоиммунного гастрита в Вашей работе?
3. В чем конкретно заключается персонификация риска развития рака желудка в Вашем исследовании?
4. Чем обусловлен выбор для исследования конкретных полиморфизмов генов в Вашей работе? Обнаружены ли подобные закономерности в других популяциях?

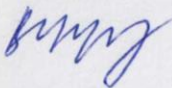
Заключение

Диссертация Белковец Анны Владимировны на тему: «Персонифицированная оценка рисков развития рака желудка с использованием серологических и генетических параметров», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.04 – внутренние болезни, выполненная при научном консультировании д.м.н., профессора Курилович Светланы Арсентьевны и академика РАН Воеводы Михаила Ивановича, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной проблемы определения методов диагностики предраковых изменений в желудке на основании персонифицированной оценки риска рака желудка с использованием серологических и генетических параметров, что имеет важное социально-экономическое значение для развития медицины, в частности, для терапии и гастроэнтерологии. Совокупность достигнутых научных результатов и положений, выдвигаемых автором, имеет внутреннее единство и свидетельствует о личном вкладе автора в науку и практику.

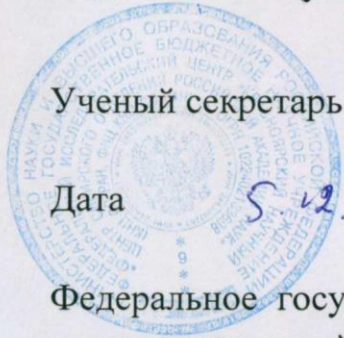
Диссертационное исследование **Белковец Анны Владимировны** по актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям п.п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденных Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени доктора наук, а его автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности: 14.01.04 — внутренние болезни.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» **Цуканов Владислав Владимирович**



Подпись В.В. Цуканова удостоверяю



Ученый секретарь

Дата


5.12.2018

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка 3-г.

Телефон:+7 (391) 228-06-83

Факс:+7 (391) 228-06-83

E-mail:gastro@impn.ru