

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.054.02,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮД-
ЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДО-
ВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИМЕНИ В.А. АЛМАЗОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВОО-
ХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКА-
НИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 25 января 2021 г. № 1(158)
о присуждении Скляр Софье Сергеевне, гражданке Российской Федерации, ученой
степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Влияние клинических и молекулярно-генетических характе-
ристик на продолжительность жизни больных с первичной глиобластомой до и
после рецидива» по специальностям 14.01.18 – нейрохирургия, 14.01.12 – онко-
логия принята к защите 26.10.2021г., (протокол заседания №22) диссертационным
советом Д 208.054.02, созданным на базе ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (191014,
Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12, приказ Минобрнауки о создании диссер-
тационного совета №1486/нк от 27.11.2015г.).

Соискатель Скляр Софья Сергеевна, 1991 года рождения. В 2014 году
соискатель окончила ФГБУ ВО «Санкт-Петербургский Государственный Педиат-
рический Медицинский Университет» Минздрава России по специальности
«Педиатрия». В 2019 году окончила очную аспирантуру в ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России по
специальности 14.01.18 – нейрохирургия.

Работает младшим научным сотрудником научно-исследовательской лабора-
тории нейроонкологии (отделение хирургии опухолей головного и спинного мозга)
в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А.
Алмазова» Минздрава России.

Диссертация выполнена в отделении хирургии опухолей головного и спин-
ного мозга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени
В.А. Алмазова» Минздрава России

Научный руководители:

Улитин Алексей Юрьевич, доктор медицинских наук, доцент, заведующий
кафедрой нейрохирургии Института медицинского образования ФГБУ «Нацио-
нальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава

России.

Мацко Марина Витальевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научного отдела ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)».

Официальные оппоненты:

Мартынов Борис Владимирович, доктор медицинских наук, доцент кафедры нейрохирургии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны РФ,

Желудкова Ольга Григорьевна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы»

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, в своем положительном отзыве, подписанном Цуладзе Ираклием Ильичом, доктором медицинских наук, профессором кафедры нейрохирургии; Поддубной Ириной Владимировной, доктором медицинских наук, профессором, академиком РАН, заведующей кафедрой онкологии и паллиативной медицины, указала, что диссертация является законченной научно-квалификационной работой, в которой поднимается одна из самых актуальных проблем нейроонкологии – улучшение результатов лечения пациентов с первичной глиобластомой до и после рецидива заболевания. По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, теоретической и практической значимости полученных результатов, представленная работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», от 24.09.2013 г., № 842, (в редакциях), утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.18 – нейрохирургия, 14.01.12 – онкология.

Соискатель имеет 12 опубликованных работ, все по теме диссертации, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 2 работы, рекомендуемых перечнем ВАК РФ, 1 статья – в журнале, индексируемом в международной базе данных SCOPUS. В публикациях подробно рассматриваются вопросы диагностики и лечения пациентов с первичными глиобластомами. Общий авторский вклад – 70%.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

Наиболее значительные научные работы:

1. Скляр, С.С. Изменение уровня экспрессии гена MGMT у пациентов с первичной глиобластомой после рецидива. Влияние клинических характеристик и экспрессии гена MGMT на продолжительность жизни больных / М.В. Мацко, С.С. Скляр, А.Ю. Улитин и соавт. // **Сибирский Онкологический Журнал. Том 20, №3. – С. 5–17** (автор.вклад 70%).

2. Скляр, С.С. Влияние степени резекции на первый и второй безрецидивные период у пациентов с первичной глиобластомой в эру современной химиолучевой терапии / С.С. Скляр, А.Ю. Улитин, М.В. Мацко и соавт. // **Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. Том 13, №2. 2021. – С. 125–132** (автор.вклад 70%).

На диссертацию и автореферат поступили отзывы: из ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» МЗ РФ (д.м.н. Ступак В.В.), ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (д.м.н. Росторгуев Э.Е.), Республиканского научно-практического центра неврологии и нейрохирургии Министерства здравоохранения Республики Беларусь (д.м.н., проф. Шанько Ю.Г.), ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ (д.м.н. Медяник И.А.), ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» МЗ РФ (д.м.н. Хаджимба А.С.), ФГБУ науки Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой (д.м.н. Холявин А.И.) В отзывах отмечена достоверность результатов, научная новизна и практическая значимость исследования. Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обоснован тем, что д.м.н. Б.В. Мартынов и д.м.н., проф. Желудкова О.Г. являются ведущими специа-

листами в вопросах лечения нейроэпителиальных опухолей головного мозга. Они авторы достаточного количества работ по данной проблеме.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ является одним из ведущих учреждений в стране, занимающихся актуальными вопросами нейроонкологии.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- установлено прогностическое значение послеоперационного функционального статуса по шкале Карновского на длительность первого и второго безрецидивных периодов;

- выявлено, что объем резекции первичной опухоли является прогностически благоприятным признаком при проведении стандартной терапии только в случае высокой экспрессии гена MGMT;

- подтверждено увеличение выживаемости пациентов с низкой экспрессией гена MGMT в опухоли при проведении совместной химиолучевой терапии в первой линии;

- доказано статистически достоверное увеличение медианы второго безрецидивного периода при степени резекции рецидива опухоли в объеме более 75% уже вне зависимости от молекулярно-генетического статуса опухоли;

- установлена утрата прогностической значимости гена IDH1 и предиктивного значения гена MGMT вследствие изменения молекулярно-генетического статуса первичной глиобластомы при прогрессировании заболевания;

- определены новые молекулярно-генетические маркеры прогноза заболевания после рецидивирования первичной глиобластомы – ген PDGFRA и ген TOP2A.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что: полученные результаты подчеркивают, что индивидуализированный подход к лечению пациентов с учетом молекулярно-генетического статуса приводит к увеличению первого безрецидивного периода. После рецидива заболевания возрастает прогностическое значение таких характеристик, как возраст пациента и распространённость опухолевого процесса. Проведение тотальной циторедукции способствует увеличению второго безрецидивного периода уже вне зависимости от молекулярно-

генетического статуса. Изучение молекулярно-генетического статуса после рецидива первичной глиобластомы является крайне перспективным направлением для разработки более персонализированного подхода к лечению пациентов с самой злокачественной опухолью центральной нервной системы.

Применительно к проблематике диссертации результативно проведен анализ результатов лечения 34 пациентов с первичной глиобластомой GIV супратенториальной локализации в возрасте старше 18 лет, которые достигли второго рецидива заболевания. Исследование основано на анализе первого и второго безрецидивных периодов и влияющих на них факторов. В каждом наблюдении изучались особенности клинической и нейровизуализационной картины, гистологические (в том числе, иммуногистохимические) и молекулярно-генетические характеристики опухоли до и после рецидива с определением уровня экспрессии мРНК генов: MGMT, VEGF, PDGFRA, β -tubulin III, ERCC-1, TOP2A и мутаций в генах IDH1 и IDH2.

Изучены особенности молекулярно-генетического статуса первичной глиобластомы, а также его значение в прогнозе заболевания и результатах лечения как до, так и после рецидива. Установлено влияние степени резекции первичной опухоли и проводимой лучевой терапии с темозоломидом или без на медиану первого безрецидивного периода в зависимости от уровня экспрессии гена MGMT ($p \leq 0,05$). Отмечено прогностическое значение высокого функционального статуса пациентов в послеоперационном периоде ($p = 0,001$). Показана динамика молекулярно-генетической картины глиобластомы при рецидивировании после терапии первой линии. Установлено увеличение прогностической значимости некоторых клинических параметров после прогрессирования заболевания, при этом отмечена потеря предиктивной значимости гена MGMT.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

- дизайн исследования базируется на известных репрезентативных данных и фактах, коррелирует с опубликованными данными по теме диссертации;
- использованы современные методики сбора и обработки исходной информации с использованием адекватных методов статистической обработки материала и надлежащего программного обеспечения;

- представленные выборки репрезентативны, соответствуют расчетным данным до начала исследования с заданными уровнями статистической значимости и статистической мощности.

Личный вклад соискателя состоит в самостоятельной разработке исследования, им сформулированы цель и задачи, выводы и основные положения, выносимые на защиту. Отобраны больные, проведен сбор анамнеза, подробный клинико-неврологический осмотр, автор участвовал в качестве ассистента во время хирургических вмешательств. Автором проанализированы основные отечественные и зарубежные источники литературы. Личное участие автора подтверждено актами проверки первичной документации и актами внедрения.

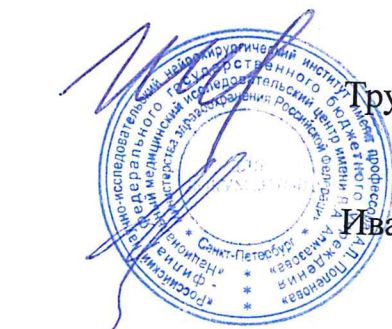
На заседании 25.01.2022 г. диссертационный совет принял решение присудить Скляр Софье Сергеевне ученую степень кандидата медицинских наук за решение актуальной научной задачи – улучшения результатов лечения пациентов с первичной глиобластомой на основе изучения молекулярно-генетических особенностей опухоли, имеющее существенное значение для нейрохирургии и онкологии, что соответствует п.9 «Положение о порядке присуждения ученых степеней» ВАК РФ.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 26 человек, из них 14 докторов наук по специальностям рассматриваемой диссертации (14.01.18 – нейрохирургия - 11, 14.01.12 – онкология -3), участвовавших в заседании, из 34 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту – 3 человека, проголосовали: за – 25, против –1 (один), недействительных бюллетеней – нет.

Заместитель председателя
диссертационного совета

Ученый секретарь
диссертационного совета

25 января 2022 г.



Труфанов Г.Е.

Иванова Н.Е.