

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научно-
исследовательской
работе учреждения образования
«Витебский государственный
ордена Дружбы народов
медицинский университет»
доктор медицинских наук, доцент



Е.Г.Асирян

05 2023г.

ОТЗЫВ ОППОНИРУЮЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» на диссертацию Михалевской Таисии Михайловны «Суррогатные молекулярные маркеры как факторы прогноза глиальных и глионейрональных опухолей у детей» по специальности 14.01.12 – онкология (отрасли – медицинские науки).

В соответствии с приказом учреждения образования «Витебский государственный медицинский университет» от 19.04.2023 № 42-нир, на основании направления совета по защите диссертаций Д 03.12.01 при государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» от 06.04.2023 г. №02-09/1486 в котором учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» назначен оппонировающей организацией по кандидатской диссертации Михалевской Таисии Михайловны руководствуясь п.п. 38, 44, 45 Положения о совете по защите диссертаций, п. 42 главы 5 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь № 560 от 17 ноября 2004 г. с изменениями и дополнениями проведено научное собрание сотрудников кафедр анатомии человека, госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК, доказательной медицины и клинической диагностики ФПК и ПК, клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК, клинической микробиологии кафедра неврологии и нейрохирургии, общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК, общей хирургии, онкологии с курсом ФПК и ПК, оперативной хирургии и топографической анатомии, патологической анатомии и судебной медицины с курсом ФПК и ПК, патологической физиологии, педиатрии № 1,

педиатрии № 2, педиатрии ПК и ПК, кафедра факультетской хирургии по обсуждению 2 мая 2023 года (Протокол № 4) кандидатской диссертации «Суррогатные молекулярные маркеры как факторы прогноза глиальных и глио-нейрональных опухолей у детей» по специальности 14.01.12 – онкология отрасли – медицинские науки).

На научном собрании заслушан доклад соискателя Таисии Михайловны Михалевской, содержащий основные результаты исследования, доклад эксперта д.м.н., профессора Николая Григорьевича Луда, проведено обсуждение диссертационной работы и подготовленного экспертом отзыва.

Работа выполнена на базе ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» в рамках темы 02.08 «Разработать и внедрить комплексный метод прогнозирования биологического поведения нейроэпителиальных опухолей у детей, основанный на выявлении молекулярно-генетических маркеров» Государственной научно-технической программы «Новые методы оказания медицинской помощи» подпрограммы «Онкологические заболевания» № гос. регистрации 20164418, срок выполнения 2016–2019 гг.

Тема диссертации соответствует специальности 14.01.12 – онкология и приоритетным направлениям научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2016–2020 годы, утвержденным Указом Президента Республики Беларусь от 22 апреля 2015 г. №166 (пункт 4. Медицина, фармацевция, медицинская техника: технологии профилактики, диагностики и лечения заболеваний) и приоритетным направлениям научных исследований Республики Беларусь на 2016–2020 годы, утвержденным Постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 12 марта 2015 г. №190 (медицина и фармацевция), а также научно-технической и инновационной деятельности в Республике Беларусь от 7 мая 2020 г. №156 «О приоритетных направлениях научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 годы (пункт 2. Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства: диагностика, медицинская профилактика и лечение инфекционных, включая вирусной этиологии, и неинфекционных заболеваний, экспертиза качества медицинской помощи).

Актуальность темы диссертации. Опухоли центральной нервной системы являются наиболее распространенными солидными злокачественными новообразованиями у детей. Подавляющее большинство новообразований центральной нервной системы у детей представлено глиальными опухолями. По данным Детского канцер-регистра Республики Беларусь заболеваемость глиальными опухолями составляет 6,75 случаев на 100 000 детского населения в год с тенденцией к росту. При хирургическом лечении глиальных новообразований часто опухоль удаляется частично, приводит к развитию рецидива и прогрессирования через различные интервалы времени. Выживаемость пациентов с глиальными опухолями колеблется в широких пределах, от 1 до 20 лет. Существующая стандартная система определения прогноза в зависимости от степени злокачественности несовершенна и противоречива.

Актуально совершенствование существующей классификационной схемы за счет введения гистомолекулярных характеристик глиальных опухолей позволит более точно определять клиническое течение опухолей и планировать их терапию.

Научный вклад соискателя в решение научной задачи с оценкой его значимости.

Совместно с научным руководителем доктором медицинских наук, профессором Н.Е. Коноплей определены цель и задачи исследования, методология исследования, формулирование положений, выносимых на защиту. Лично автором диссертационной работы изучена литература по теме диссертационного исследования, проведен анализ медицинской документации и создана база данных пациентов с глиальными опухолями. Цитогенетические исследования были проведены сотрудниками цитогенетической лаборатории Центра детской онкологии, гематологии и иммунологии. Подготовлены публикации полученных результатов в научных изданиях, оформлены диссертационная работа, выводы и практические рекомендации. Статистическая обработка полученных данных проведена совместно с ведущим программистом отдела АСУ О.И. Быдановым. Соискателем в соавторстве опубликованы основные научные результаты диссертации, разработана инструкция по применению метода, рационализаторское предложение. Доля личного участия в исследовании составляет 80%, в публикациях – 85%.

Автором в соавторстве разработана инструкция по применению «Метод определения вероятности прогрессирования нейроэпителиальных опухолей головного мозга у детей: инструкция по применению № 087–0619, утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 28.06.2019

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на областных, республиканских научно-практических конференциях с международным участием конференциях.

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ: 4 статьи в журналах, 7 тезисов докладов и материалов научных конференций, 1 инструкция по применению.

Научная новизна результатов диссертационной работы и положений, выносимых на защиту, не вызывает сомнений и основано на данных данные 175 пациентов в возрасте до 18 лет с опухолями мозга, которые получали лечение на базе Центра детской онкологии, гематологии и иммунологии в 2011–2022 гг. Исследование проходило с одобрением локального этического комитета по биомедицинской этике.

Автором разработан, научно обоснован и внедрен новый метод определения прогноза течения ограниченных глиом, основанный на определении экспрессии суррогатного маркера *BRAF V600E* и статуса гена *CDKN2A*, позволяющий оценить вероятность прогрессирования/рецидива опухоли и определено значение альтераций генов *IDH1*, *FGFR2*, *BRAF* и семейства RTK на неоваскуляризацию ткани опухоли.

Конкретные научные результаты, их новизна и практическая значимость, за которые соискателю может быть присуждена искомая ученая степень кандидата медицинских наук.

Работа, выполненная Михалевской Таисией Михайловной, представляет собой завершенное квалификационное научное исследование, в котором решена научно-практическая проблема улучшение отдаленных результатов лечения пациентов с глиальными опухолями.

Научная квалификация Михалевской Таисии Михайловны соответствует требованиям, предъявляемым к соискателям ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 - онкология (отрасли - медицинские науки).

Ученая степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология (отрасли - медицинские науки) может быть присуждена за совокупность новых научных результатов, обеспечивающих решение актуальной научной задачи современной онкологии, а именно: разработку и внедрение нового метода диагностики диффузных глиальных и глионейрональных опухолей на основе использования молекулярной подписи; выявление неблагоприятных групп диффузных глиальных опухолей у детей с молекулярными подписями «ALT» и «BRAFmut-PXA»; выявление факторов риска значимо влияющие на частоту возникновения рецидивов ограниченных глиальных опухолей у детей; выявление высокой частоты сосудистых нарушений в перифокальной ткани мозга у пациентов с диффузными глиальными и глионейрональными опухолями; установление связи возникновения геморрагических некрозов и внутриопухолевых кровотечений с молекулярной подписью диффузных глиальных и глионейрональных опухолей у детей.

Выполненная работа по объему, новизне и практической значимости полученных результатов соответствуют требованиям ВАК Республики Беларусь, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Диссертация является завершенным самостоятельно выполненным научным трудом с применением адекватных поставленным задачам современных методов исследования и математической статистики; основные положения работы имеют достаточный уровень апробации и опубликованы в открытой печати; представлены на отечественных и международных конференциях. Качество выполненных научных исследований, уровень теоретической подготовки, личный вклад, владение современными методами исследований, способность интерпретировать полученные данные подтверждают соответствие Михалевской Т.М. ученой степени кандидата медицинских наук.

Рекомендации по использованию результатов, сформулированных в диссертации. Диссертационная работа Михалевской Таисии Михайловны имеет большую практическую значимость – разработан новый метод определения вероятности прогрессирования нейроэпителиальных опухолей головного мозга у детей. Разработанный метод диагностики изложен в инструкции по применению «Метод определения вероятности прогрессирования нейроэпителиальных опухолей головного мозга у детей» и внедрен в практическую

деятельность в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии иммунологии».

Замечаний к представленной работе нет.

Заключение

Диссертационная работа Михалевской Таисии Михайловны «Суррогатные молекулярные маркеры как факторы прогноза глиальных и глионейрональных опухолей у детей» является квалификационным, самостоятельным, завершенным научным исследованием, научно-обоснованные результаты которого обеспечивают решение важной научной и клинической цели – улучшение отдаленных результатов лечения пациентов с опухолями головного мозга у детей.

Диссертационная работа по своей актуальности, научной и практической значимости соответствует установленным требованиям ВАК Республики Беларусь, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология (отрасли – медицинские науки) за:

разработку и внедрение нового метода диагностики диффузных глиальных и глионейрональных опухолей на основе использования молекулярной подписи;

выявление неблагоприятных групп диффузных глиальных опухолей у детей с молекулярными подписями «ALT» и «BRAFmut-PXA»;

выявление факторов риска значимо влияющие на частоту возникновения рецидивов ограниченных глиальных опухолей у детей;

выявление высокой частоты сосудистых нарушений в перифокальной ткани мозга у пациентов с диффузными глиальными и глионейрональными опухолями;

установление связи возникновения геморрагических некрозов и внутриопухолевых кровотечений с молекулярной подписью диффузных глиальных и глионейрональных опухолей у детей.

Доклад Михалевской Т.М. и проект отзыва оппонировавшей организации, подготовленный экспертом д.м.н., профессором Н.Г.Лудом, заслушаны и обсуждены в соответствии с приказом учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» от 19.04.2023 № 42-нир, (протокол № 4 от 02 мая 2023 года). Проведено открытое голосование. В голосовании приняли **43 человека**, из них **9 докторов медицинских наук**: д.м.н., профессор А.К.Усович (14.01.17), д.м.н., доцент В.И.Петухов (14.01.17), д.м.н., доцент И.В.Жильцов (14.01.09), д.м.н., профессор О.В.Ищенко (14.03.09), д.м.н., профессор А.В.Фомин (14.01.17), д.м.н., профессор М.Р.Конорев (14.01.04), д.м.н., профессор Н.Г.Луд (14.01.12), д.м.н., профессор Ю.Я.Родионов (14.03.03), д.м.н., доцент Е.Г.Асирян (14.03.09) и **34 кандидата медицинских наук**: к.м.н., доцент В.А.Тейфайе (14.03.01), к.м.н., доцент В.В. Янченко (14.03.09), к.м.н., доцент И.В.Семенова (14.03.09), к.м.н., доцент Н.С.Аляхнович (14.03.09), к.м.н., доцент И.Н.Щурок (14.03.09), к.м.н., доцент С.А.Сенькович (14.03.09), к.м.н., доцент В.Е.Шилин (14.03.10), к.м.н., доцент Г.А.Виноградов (14.01.12),

к.м.н., доцент Л.Н. Луд (14.01.12), к.м.н., доцент В.Л. Кожар (14.01.17), к.м.н., доцент Г.М.Шаппо (14.01.17), к.м.н., доцент В.Н.Соболь (14.01.17), к.м.н., доцент Ю.В.Алексеенко (14.01.11), к.м.н., доцент И.В.Лукомский (14.01.11), к.м.н., доцент Н.Н.Белявский (14.01.11), к.м.н., доцент А.А.Солкин (14.01.11, 14.03.03), к.м.н., доцент А.М.Купченко (14.01.17), к.м.н., доцент И.В.Самсонова (14.03.01), к.м.н., доцент Е.Ф.Пчельникова (10.03.03), к.м.н., доцент А.Г.Генералова (03.02.03), к.м.н., доцент Н.Г.Жизневская (10.01.16), к.м.н., доцент С.С.Скринаус (03.03.01), к.м.н., доцент Е.Г.Косенкова (14.00.09), к.м.н., доцент Ю.В.Пчельников (14.03.09), к.м.н., Е.С.Минина (14.03.09), к.м.н., доцент Л.Н.Журавлева (14.00.09, 14.00.36), к.м.н., доцент Г.К.Баркун (14.00.09), к.м.н., доцент В.Е.Потапова (14.01.08), к.м.н., доцент А.В.Петухов (14.01.17), к.м.н., доцент С.И.Ермашкевич (10.01.17), к.м.н., доцент О.А.Голюченко (14.01.09), к.м.н., доцент Т.М.Рябова (14.01.09), к.м.н., доцент В.В.Становенко (14.01.17), к.м.н., доцент А.В.Богданович (14.01.17).

Итоги голосования: «за» 43 человек, «против» - нет, «воздержались» - нет.

Отзыв принят единогласно открытым голосованием членами заседания, имеющими ученые степени (из них 9 докторов медицинских наук и 34 кандидата медицинских наук).

Председатель научного собрания д.м.н., доцент, кафедры госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК УО «ВГМУ»

Эксперт

Д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии с курсом ФПК и ПК УО «ВГМУ»

Секретарь

к.м.н., доцент кафедры онкологии с курсом ФПК и ПК УО «ВГМУ»

В.И.Петухов

Н.Г.Луд

Г.А.Виноградов

Личную подпись

Петухова В.И., Луда Н.Г.,
Виноградова Г.А.

ЗАВЕРЯЮ

СПЕЦИАЛИСТ ПО КАДРАМ

Сотоянцев

