**Мацко Марина Витальевна,**

 **дата защиты 17.03. 2020г.**

**Тема диссертации**: «**Молекулярно-генетическая характеристика**

**нейроэпителиальных опухолей головного мозга и ее клиническое значение**»

по специальности 14.01.12 – онкология.

 При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, все по специальности 14.01.12 – онкология,

участвовавших в заседании из 28 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за – 19, против - нет, недействительных бюллетеней – 1.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.052.01, 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 ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК МАЦКО МАРИНЫ ВИТАЛЬЕВНЫ

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

решение диссертационного совета от 17.03.2020 № 7

О присуждении Мацко Марине Витальевне, гражданке РФ, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Молекулярно-генетическая характеристика нейроэпителиальных опухолей головного мозга и ее клиническое значение» по специальности 14.01.12 – онкология принята к защите 19.11.2019 протокол №28 диссертационным советом Д 208.052.01, созданным на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197758, Санкт-Петербург, Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. Приказ №386/нк от 27.04.2017)

Соискатель Мацко Марина Витальевна, дата рождения 16.07.1975, в 2000 году окончила Смоленскую медицинскую Академию по специальности «лечебное дело». С 2000 по 2001 гг. прошла интернатуру в Псковской областной больнице г. Псков по хирургии. С 2001 по 2002 гг. работала врачом-хирургом в ЦРБ г. Острова Псковской области. С 2004 по 2006 гг. проходила обучение в аспирантуре Российского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова. Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Раны мягких тканей головы и их роль в возникновении внутричерепных воспалительных осложнений у больных с черепно-мозговой травмой» защитила в 2008 году в диссертационном совете, созданном на базе Российского научно-исследовательского нейрохирургического института имени профессора А.Л. Поленова. С 2006 по 2008 гг. работала врачом-хирургом в ГБУЗ «Городская поликлиника №98» Приморского района Санкт-Петербурга. С 2009 по 2012 гг. работала врачом-нейрохирургом в отделении хирургии опухолей головного и спинного мозга ФГБУ «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» Минздрава России. В 2009 году прошла 4-х месячное обучение на рабочем месте в отделении химиотерапии на базе ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. С 2010 по 2012 гг. прошла обучение в ординатуре по специальности «онкология» в ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздравсоцразвития России, получив сертификат врача-онколога.

 С 2012 года по настоящее время является старшим научным сотрудником сектора клинической морфологии (с 2018 года – научно-исследовательская лаборатория нейроонкологии) ФГБУ «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. С 2014 года работает врачом-онкологом нейрохирургического отделения №4 ФГБУ «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. С 2015 года является доцентом кафедры онкологии ЧОУ ВПО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт» и с 2017 года по настоящее время работает ассистентом кафедры онкологии Санкт-Петербургского государственного университета.

Диссертация выполнена в лаборатории молекулярной онкологии научного отдела биологии опухолевого роста ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

 Научные консультанты:

- доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, руководитель научным отделом биологии опухолевого роста ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России Евгений Наумович Имянитов

- доктор медицинских наук, главный внештатный специалист нейрохирург Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, заведующий кафедрой нейрохирургии «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, директор «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» – филиала ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России Алексей Юрьевич Улитин.

Официальные оппоненты:

- Корытова Луиза Ибрагимовна, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел лучевых и комбинированных методов лечения, главный научный сотрудник;

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

- Медяник Игорь Александрович, доктор медицинских наук, [федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации](https://www.list-org.com/search?type=name&val=%D0%A4%D0%95%D0%94%D0%95%D0%A0%D0%90%D0%9B%D0%AC%D0%9D%D0%9E%D0%95%20%D0%93%D0%9E%D0%A1%D0%A3%D0%94%D0%90%D0%A0%D0%A1%D0%A2%D0%92%D0%95%D0%9D%D0%9D%D0%9E%D0%95%20%D0%91%D0%AE%D0%94%D0%96%D0%95%D0%A2%D0%9D%D0%9E%D0%95%20%D0%9E%D0%91%D0%A0%D0%90%D0%97%D0%9E%D0%92%D0%90%D0%A2%D0%95%D0%9B%D0%AC%D0%9D%D0%9E%D0%95%20%D0%A3%D0%A7%D0%A0%D0%95%D0%96%D0%94%D0%95%D0%9D%D0%98%D0%95%20%D0%92%D0%AB%D0%A1%D0%A8%D0%95%D0%93%D0%9E%20%D0%9E%D0%91%D0%A0%D0%90%D0%97%D0%9E%D0%92%D0%90%D0%9D%D0%98%D0%AF%20%20%D0%9F%D0%A0%D0%98%D0%92%D0%9E%D0%9B%D0%96%D0%A1%D0%9A%D0%98%D0%99%20%D0%98%D0%A1%D0%A1%D0%9B%D0%95%D0%94%D0%9E%D0%92%D0%90%D0%A2%D0%95%D0%9B%D0%AC%D0%A1%D0%9A%D0%98%D0%99%20%D0%9C%D0%95%D0%94%D0%98%D0%A6%D0%98%D0%9D%D0%A1%D0%9A%D0%98%D0%99%20%D0%A3%D0%9D%D0%98%D0%92%D0%95%D0%A0%D0%A1%D0%98%D0%A2%D0%95%D0%A2%20%20%D0%9C%D0%98%D0%9D%D0%98%D0%A1%D0%A2%D0%95%D0%A0%D0%A1%D0%A2%D0%92%D0%90%20%D0%97%D0%94%D0%A0%D0%90%D0%92%D0%9E%D0%9E%D0%A5%D0%A0%D0%90%D0%9D%D0%95%D0%9D%D0%98%D0%AF%20%D0%A0%D0%9E%D0%A1%D0%A1%D0%98%D0%99%D0%A1%D0%9A%D0%9E%D0%99%20%D0%A4%D0%95%D0%94%D0%95%D0%A0%D0%90%D0%A6%D0%98%D0%98), группа микронейрохирургии, старший научный сотрудник.

Официальные оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в своем положительном отзыве, подписанном Поддубной Ириной Владимировной, доктором медицинских наук, профессором, академиком РАН, заведующей кафедрой онкологии и паллиативной медицины, что диссертация Мацко Марины Витальевны является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной проблемы - исследование клинического значения молекулярно-генетического анализа нейроэпителиальных опухолей головного мозга, имеющей большое значение для клинической онкологии в разделе разработки лечебной стратегии этого вида опухолей головного мозга. По объему проведенного исследования, актуальности решаемых задач, новизне, теоретическому и практическому значению, методическому обеспечению диссертационная работа Мацко М.В. полностью соответствует критериям, установленным «Положением о порядке присуждения ученых степеней» утвержденным постановлением Правительства РФ №1024 от 28.08.2017 (с изменениями от 01.10.2018 №1168) в части требований, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор Мацко Марина Витальевна заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Соискатель имеет 87 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликована 71 работа, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 15 работ.

Основные работы:

1. Мацко Д.Е., Имянитов Е.Н., Мацко М.В., Иевлева А.Г., Соколова И.А., Иванцов А.О. Морфо-молекулярные основы индивидуализированной терапии опухолей головного мозга. // Вопр. онкологии. – 2012. – Т. 58. – № 2. – С. 292–296. Авторский вклад 80%. *В публикации приведен принцип персонифицированного подхода в лечении нейроэпителиальных опухолей головного мозга на основе молекулярно-генетического «портрета» опухоли.*
2. Мацко Д.Е., Мацко М.В., Улитин А.Ю., Иевлева А.Г., Имянитов Е.Н. К вопросу о так называемых долгоживущих глиобластомах. // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2016. – № 4. – С. 21–25. Авторский вклад 70%. *В статье приведены данные о пересмотре морфологического диагноза с выполнением ИГХ-исследования и молекулярно-генетического анализа у 5 больных с продолжительностью жизни более 3-х лет с первоначальным диагнозом «первичная глиобластома». Морфологический диагноз изменен у 4-х больных.*
3. Мацко М.В.,Мацко Д.Е., Волков Н.М., Улитин А.Ю., Иевлева А.Г., Моисеенко В.М., Имянитов Е.Н. Морфологические и молекулярно-генетические особенности первичных глиобластом у пациентов с необычно высокой продолжительностью жизни. // Сибирский онкологический журнал. – 2019. –Т.18. – №3. – С. 34–44. Авторский вклад 80%. *В публикации проведен анализ клинических, морфологических и молекулярно-генетических факторов больных с первичной глиобластомой, с выявлением тех из них, которые способствуют выживаемости свыше 3-х лет.*
4. Мацко М.В.,Мацко Д.Е., Волков Н.М., Улитин А.Ю., Иевлева А.Г. Влияние клинических характеристик и объема циторедукции у больных с первичной глиобластомой на выживаемость свыше 3-х лет. // Вопр. онкологии. – 2017. – Т. 63. – № 6. – С. 907–914. Авторский вклад 80%. *В статье приведен анализ влияния клинических факторов и объема циторедукции у пациентов с первичной глиобластомой на продолжительность жизни свыше 3-х лет.*
5. Мацко М.В.,Мацко Д.Е., Имянитов Е.Н., Иевлева А.Г. Случай длительной продолжительности жизни (более 10 лет) у пациента с первичной глиобластомой с мутацией в гене IDH1(R132H) после лучевой и химиотерапии без хирургического удаления опухоли. Российский нейрохирургический журнал имени проф. А.Л. Поленова. – 2019. – Т. 11. №3. С. 67-72. Авторский вклад 90%. *В публикации представлено клиническое наблюдение о необычно высокой продолжительностью жизни пациента с первичной глиобластомой (свыше 10 лет).*

На автореферат поступило4 отзыва от:

- Черебилло Владислава Юрьевича, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой нейрохирургии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

- Балязина-Парфенова Игоря Викторовича, доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры нервных болезней и нейрохирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

- Ступака Вячеслава Владимировича, доктора медицинских наук, профессора, начальника научно-исследовательского отделения нейрохирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

- Данилова Валерия Ивановича, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой неврологии и нейрохирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Все 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.

Диссертационный совет отмечает, что выполненное соискателем научное исследование можно квалифицировать как решение важной научной проблемы, заключающейся в научном обосновании преимущества персонифицированного подхода в лечении нейроэпителиальных опухолей головного мозга у взрослых пациентов на основании молекулярно-генетических и морфологических характеристиках опухоли.

Теоретическая значимость исследования заключается:

- проанализированы морфологические, молекулярно-генетические и клинико-визуализационные особенности нейроэпителиальных опухолей;

- изучено изменение молекулярно-генетических характеристик доброкачественных глиом после их злокачественной трансформации;

- выявлена внутриопухолевая морфологическая и молекулярно-генетическая гетерогенность у пациентов c астроцитомами разной степени злокачественности (GII, GIII, GIV).

Научно-практическая значимость исследования обоснована:

- доказано преимущество индивидуализированного подхода по сравнению со стандартным в лечении больных с нейроэпителиальными новообразованиями на основе молекулярно-генетических характеристик (увеличение медианы безрецидивной и общей продолжительности жизни в 1,8-3,5 раза);

- определена потенциальная чувствительность к препаратам алкильной группы (низкий уровень экспрессии мРНК гена MGMT), платиносодержащим препаратам (низкий уровень экспрессии гена ERCC1), винкристину (низкий уровень экспрессии мРНК гена βIII-тубулин) и доксорубицину (высокий уровень экспрессии мРНК гена TOP2A) у пациентов с разным гистологическим диагнозом;

- выделена группа больных с доброкачественными глиомами с повышенной вероятностью развития раннего рецидива и злокачественной трансформации (присутствие двух и более факторов риска);

- проанализированы морфологические, клинические и молекулярно-генетические характеристики редких нейроэпителиальных опухолей: нейробластома ЦНС (GIV), ганглионейробластома ЦНС (GIV) и анапластическая ганглиоглиома (GIII) с определением тех из них, которые оказывают достоверное влияние на продолжительность жизни больных (пролиферация сосудов и эндотелия сосудов, мутация в генах IDH1 и IDH2, экспрессия мРНК генов MGMT, ERCC1, VEGF и другие факторы);

- определены клинические и молекулярно-генетические факторы у больных с первичной глиобластомой, которые со статистической достоверностью влияют на 3-х летнюю продолжительность жизни. В результате персонифицированного подхода пациенты с первичной глиобластомой с продолжительностью жизни3 года и более составили 19,6%.

Полученные соискателем результаты исследования внедрены и используются в практической и научно-исследовательской работе «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. профессора А. Л. Поленова» - филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Результаты исследования могут быть использованы в научно-практической деятельности онкологических учреждений, в учебном процессе на кафедрах онкологии медицинских ВУЗов, образовательных программах циклов профессиональной переподготовки и повышения квалификации кафедр онкологии и нейрохирургии образовательных учреждений системы высшего и дополнительного образования.

 Оценка достоверности результатов исследования определяется достаточным объемом больных с нейроэпителиальными опухолями головного мозга супратенториальной локализации в количестве 277 случаев. В основу настоящей работы положены результаты молекулярно-генетического исследования с оценкой их клинического значения. Степень достоверности результатов проведенных исследований, выводов и рекомендаций не вызывают сомнений и определяется как объемом обработанного материала, так и адекватным набором оцениваемых показателей, примененными статистическими методами обработки данных, соответствующих целям и задачам исследования.

 Личный вклад соискателя заключается в самостоятельном планировании всех этапов работы с формулированием цели и задач исследования. Соискателем самостоятельно изучена и проанализирована отечественная (15 источников) и зарубежная (344 источника) литература по теме диссертации. Научная работа, проведенная соискателем, носила проспективный характер - все пациенты, которые были включены в исследование, наблюдались лично на протяжении всего периода болезни от момента постановки диагноза до развития рецидива и/или смерти больного. Соискатель лично принимала участие в проведении морфологического исследования операционного материала. Молекулярно-генетическое исследование выполнено совместно с сотрудниками научной лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Самостоятельно был разработан «протокол ведения пациентов на дооперационном и послеоперационном периодах», составлена электронная база данных, проведена статистическая обработка материала с дальнейшим обобщением, систематизацией и анализом полученных результатов. В соответствии с полученными данными четко сформулированы выводы, практические рекомендации и оформлена диссертация.

Участие соискателя в сборе первичного материала и его обработке составляет 100%; обобщении, анализе и внедрения в практику результатов работы – 100%. Все научные результаты, представленные в работе соискателем получены лично.

На заседании 17.03.2020 года диссертационный совет принял решение присудить Мацко Марине Витальевне ученую степень доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве – 20 человек, из них докторов наук по специальности 14.01.12 – онкология – 20, участвовавших в заседании из 28 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 19, против – нет, недействительных бюллетеней – 1.

Председатель диссертационного совета,

доктор медицинских наук,

профессор Беляев Алексей Михайлович

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук Филатова Лариса Валентиновна

17.03.2020