

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.021.01
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР «МЕЖОТРАСЛЕВОЙ НАУЧНО-
ТЕХНИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС «МИКРОХИРУРГИИ ГЛАЗА» ИМЕНИ
АКАДЕМИКА С.Н. ФЁДОРОВА» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 18.09.2023 г. № 17

О присуждении Левашову Илье Андреевичу, гражданину Российской Федерации, учёной степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Прогнозирование риска метастазирования увеальной меланомы на основе тонкоигольной аспирационной биопсии» по специальностям 3.1.5. – Офтальмология и 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия принята к защите 13.07.2023 г. протокол № 13, диссертационным советом 21.1.021.01 на базе Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс» «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (127486, г. Москва, Бескудниковский бульвар, д.59А), утвержденного 06.04.2001 г. №912-в, переутвержденного приказом Минобрнауки России от 09.01.2007 г. №2, переутвержденного приказом Минобрнауки России от 06.04.2018 г. №362/нк, переутвержденного приказом Минобрнауки России от 26.01.2023 г. №54/нк.

Соискатель, Левашов Илья Андреевич, в 2018 году окончил ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Медицинский институт, по специальности «Лечебное дело».

С 2018 по 2020 гг. проходил обучение в ординатуре по специальности «Офтальмология» в ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России.

С 2020 по 2023 гг. обучался в очной аспирантуре по специальности «Офтальмология» в ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России.

Диссертация выполнена на базе Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

Научные руководители:

Яровой Андрей Александрович - доктор медицинских наук, заведующий отделом офтальмоонкологии и радиологии ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России.

Демидов Лев Вадимович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением опухолей кожи ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Официальные оппоненты:

Шишкин Михаил Михайлович – доктор медицинских наук, профессор кафедры глазных болезней ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Новик Алексей Викторович – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научного отдела онкоиммунологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» в своем положительном отзыве, подготовленном профессором кафедры офтальмологии и оптометрии, доктором медицинских наук Гришиной Еленой Евгеньевной и утвержденном заместителем директора по науке и международным связям ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, доктором медицинских наук, профессором Какориной Екатериной Петровной указывает, что диссертационная работа Левашова Ильи Андреевича «Прогнозирование риска метастазирования увеальной меланомы на основе тонкоигольной аспирационной биопсии», выполненная при научном руководстве д.м.н. Ярового Андрея Александровича и д.м.н., профессора Демидова Льва Вадимовича по специальностям 3.1.5. – Офтальмология и 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия является завершенным научно-квалификационным трудом, выполненном на высоком научном и методологическом уровне. В работе содержится новое решение актуальной задачи офтальмологии и онкологии, а именно разработка системы прогнозирования риска метастазирования увеальной меланомы на основе оптимизированной технологии тонкоигольной аспирационной биопсии.

Диссертационная работа по своей актуальности и научно-практической значимости соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013г. (и в последующих редакциях), предъявляемым ВАК РФ к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой

ученой степени по специальностям 3.1.5. – Офтальмология и 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия.

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 6 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационного исследования. Имеется 1 патент РФ, 2 заявки на изобретение.

Список основных работ, опубликованных по теме диссертации:

Публикации в научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ

1. Яровой А.А., Демидов Л.В., **Левашов И.А.**, Назарова В.В., Яровая В.А. Кожная и увеальная меланома: сходство и различия // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16. – №. 18. – С. 78-85.

2. Яровая В.А., Шацких А.В., **Левашов И.А.**, Яровой А.А. Оценка диссеминации увеальной меланомы по склеральному каналу при тонкоигольной аспирационной биопсии // Офтальмохирургия. – 2020. – №. 4. – С. 63-66.

3. Яровая В.А., Шацких А.В., Зарецкий А.Р., **Левашов И.А.**, Володин Д.П., Яровой А.А. Прогностическое значение клеточного типа увеальной меланомы // Архив патологии. – 2021. – Т. 83. – №. 4. – С. 14-21.

4. **Левашов И.А.**, Яровой А.А., Яровая В.А., Булгакова Е.С. Оценка риска метастазирования при проведении «прогностической» тонкоигольной аспирационной биопсии увеальной меланомы // Злокачественные опухоли. – 2022. – Т. 12. – №. 2. – С. 29-35.

5. **Левашов И.А.**, Яровой А.А., Булгакова Е.С., Яровая В.А. Анализ потребности пациентов с увеальной меланомой в индивидуальном прогнозировании риска метастазирования // Злокачественные опухоли. – 2022. – Т. 12. – №. 3. – С. 21-28.

6. Яровая А.А., Яровой А.А., Чудакова Л.В., **Левашов И.А.**, Зарецкий А.Р. Комплексный анализ прогностической значимости aberrаций хромосомы 8 у пациентов с увеальной меланомой // Успехи молекулярной онкологии. – 2022. – Т. 9. – №. 1. – С. 57-63.

Прочие публикации

7. Яровой А.А., Голанов А.В., Костюченко В.В., Голубева О.В., Яровая В.А., **Левашов И.А.** Стереотаксическая радиохирurgia "Гамма-Нож" как альтернатива энуклеации в лечении "больших" увеальных меланом // Злокачественные опухоли. – 2020. – Т. 10. – №. 3S1. – С. 121.15.

8. Яровая В.А., Яровой А.А., Зарецкий А.Р., Чудакова Л.В., **Левашов И.А.** Риск развития метастазов увеальной меланомы на основе комплексного генетического анализа // Современные технологии в офтальмологии. – 2020. – №. 4. – С. 178-179.

9. Яровой А.А., Шацких А.В., Зарецкий А.Р., Яровая В.А., **Левашов И.А.** Прогностическая значимость клеточного типа для метастатического потенциала увеальной меланомы // Сборник тезисов по материалам Третьего международного форма онкологии и радиологии (20-24 сентября 2021), с.48-49.

Патенты РФ по теме диссертации:

1. Яровой А.А., Малюгин Б.Э., Яровая В.А., **Левашов И.А.** Патент № 2739130, МПК А61F 9/00. «Тонкостенная игла для биопсии внутриглазных новообразований и способ выбора угла среза рабочего конца иглы». Заявитель и патентообладатель ФГАУ "НМИЦ "МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова". – № 2020109301: заявл. 03.03.2020: опубл. 21.12.2020.

2. Яровой А.А., Володин П.Л., Яровая В.А., **Левашов И.А.**, Кулагина А.К. Заявка №2023103912, МПК А61В 3/00, А61F 9/007. «Способ фиксации офтальмоапликатора при брахитерапии внутриглазных опухолей». Заявитель ФГАУ "НМИЦ "МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова". №2023103910: заявл. 21.02.2023.

3. Яровой А.А., Яровая В.А., **Левашов И.А.**, Матяева А.Д., Кулагина А.К. Заявка №2023103910, МПК А61F9/007. «Способ получения

биопсийного материала при внутриглазных образованиях». Заявитель ФГАУ "НМИЦ "МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова". №2023103910: заявл. 21.02.2023.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. От директора Волгоградского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора Фокина Виктора Петровича.

2. От директора Санкт-Петербургского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора Бойко Эрнеста Витальевича.

3. От заведующего отделением радиотерапии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Голанова Андрея Владимировича.

4. От ведущего научного сотрудника детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии №1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора кафедры детской онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России Ушаковой Татьяны Леонидовны.

5. От заведующего отделением опухолей головы и шеи Клинического госпиталя «Лапино», доктора медицинских наук, профессора РАН Мудунова Али Мурадовича.

Все отзывы положительные, замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что доктор медицинских наук, профессор Шишкин Михаил Михайлович и доктор медицинских наук Новик Алексей Викторович являются известными

учеными в области офтальмологии и онкологии, имеют публикации по теме защищаемой диссертации и дали свое согласие на оппонирование.

Выбор ведущей организации обосновывается тем, что Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» известно своими научными исследованиями и исследователями в области офтальмологии и онкологии, способными оценить научную и практическую ценность диссертации. Ведущая организация дала свое согласие на отзыв.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Доказано, что оптимизированная технология прогностической тонкоигольной аспирационной биопсии увеальной меланомы позволяет получить необходимое количество материала для проведения морфологического и молекулярно-генетического исследований, не приводит к развитию клинически значимых локальных осложнений и увеличению риска метастазирования.

Доказано, что разработанная комплексная система прогнозирования риска метастазирования увеальной меланомы, учитывающая данные ключевых клинических, морфологических и молекулярно-генетических факторов, позволяет достоверно стратифицировать прогноз с выделением трех прогностических групп риска.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

Доказана возможность определения в субретинальной жидкости генетического материала увеальной меланомы (УМ) со специфическими мутационными изменениями.

Проведен детальный анализ локальных осложнений тонкоигольной аспирационной биопсии (ТИАБ), по результатам которого показано, что процедура не приводит к развитию клинически значимых кровоизлияний, отслойки сетчатки, продолженному росту опухоли, экстрасклеральному росту, необходимости дополнительного органосохраняющего лечения и увеличению числа случаев энуклеации глаза.

Доказано отсутствие статистически значимой разницы по уровням 3- и 5-летней выживаемости пациентов с УМ в статистически однородных по основным клиническим параметрам группам, в которых проводилась брахитерапия с ТИАБ или только брахитерапия.

Доказана связь делеции гена *PPARG* и амплификации гена *MYC* с выживаемостью пациентов с УМ

Апробирована прогностическая панель, включающая определение оригинальных прогностических факторов – делеции гена *PPARG* и амплификации гена *MYC*

Проведен многосторонний анализ индивидуальной потребности пациентов с УМ в прогнозировании риска метастазирования

Разработана комплексная система прогнозирования риска метастазирования УМ, включающая оценку клинических, морфологических и молекулярно-генетических факторов риска.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

Оптимизирована хирургическая техника прогностической ТИАБ при УМ, находящихся на крайней периферии глазного дна, и при помутнениях оптических сред, определена оптимальная зона наложения зажима на аспирационную трубку, описан способ ограничения кровоизлияния в субретинальном пространстве, предложен способ фиксации

офтальмоаппликатора, позволяющий достичь более плотного его прилегания к поверхности склеры и биопсийному каналу.

Представлен цельный клинический алгоритм ведения пациентов с УМ, которым выполняется прогностическая ТИАБ, включающий особенности подготовки, медикаментозного сопровождения, анестезиологического пособия, в том числе при различных видах органосохраняющего лечения

Разработана и апробирована в клинической практике хирургическая техника получения материала субретинальной жидкости при УМ, на котором показана возможность проведения морфологического и молекулярно-генетического исследований.

Доказано, что ТИАБ не связана с увеличением риска как локальной, так и системной диссеминации УМ.

Определена информативность «нативного» материала УМ, полученного в результате прогностической ТИАБ, по результатам исследования которого определена частота встречаемости клеточных типов УМ, мутаций в генах GNAQ, GNA11, EIF1AX, SF3B1, делеции гена PPARG и амплификации гена MYC.

Доказана состоятельность прогностической панели ТИАБ, использование которой позволяет оценивать риск метастазирования УМ.

Определены социально-демографические и психологические факторы, влияющие на желание пациента с УМ знать индивидуальный риск метастазирования, а также на положительное решение о проведении прогностической ТИАБ.

Определены показания и противопоказания к прогностической ТИАБ, учитывающие психологические аспекты прогнозирования риска метастазирования УМ.

Предложен способ стратификации прогноза пациентов с УМ по категориям «благоприятный», «средний» и «неблагоприятный» на основании

разработанной комплексной системы прогнозирования риска метастазирования.

Результаты диссертационного исследования внедрены в научно-клиническую, педагогическую деятельность головной организации, филиалов ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Оценка достоверности результатов исследований выявила:

теория построена на известных для офтальмологии данных, согласуется с данными, полученными в ряде подобных научных исследований;

идея базируется на анализе и обобщении знаний российских и зарубежных авторов, полученных ранее по рассматриваемой тематике;

использованы сравнения авторских данных и данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике;

установлено качественное совпадение результатов, полученных в ходе исследования, с результатами, представленными в ряде независимых источников по данной тематике;

использованы современные методы, применяемые в клинических и лабораторных исследованиях, современные методы сбора и обработки информации.

Личный вклад соискателя состоит в:

Выполненная работа является самостоятельным трудом автора. Диссертант принимал участие в оптимизации хирургического этапа технологии тонкоигольной аспирационной биопсии, в том числе в эксперименте по получению субретинальной жидкости увеальной меланомы. При сотрудничестве с коллегами, специализирующимися на

морфологической и молекулярно-генетической оценке опухолевого материала, оценил основные клинические результаты биопсии: показатели информативности, частоту встречаемости различных клеточных типов, мутаций в соответствии со стандартной прогностической панелью, а также оценку частоты встречаемости и целесообразности использования оригинальных компонентов прогностической панели. Автор самостоятельно провел всесторонний анализ локальной и системной безопасности ТИАБ непосредственно в клинической практике. На основании полученных данных по анкетированию пациентов и накопленного опыта по работе с увеальной меланомой, автор составил психологический портрет пациентов с увеальной меланомой, а именно оценил социально-демографические и психологические факторы, влияющие на желание пациента быть информированным о своем прогнозе. Многолетние исследования в этой области и накопленный опыт позволили разработать комплексную систему прогнозирования риска метастазирования увеальной меланомы со способом стратификации прогноза по категориям «благоприятный», «средний» и «неблагоприятный».

На заседании 18 сентября 2023 г. диссертационный совет принял решение присудить Левашову Илье Андреевичу ученую степень кандидата медицинских наук.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, большим объемом выполненных исследований, достаточным для решения поставленных задач, обоснованностью основных положений и выводов диссертации.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 22 человек, из них 19 доктора медицинских наук по

специальности 3.1.5. – Офтальмология, участвовавших в заседании, из 26 человек, входящих в состав совета, и 3 доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия, введенных на разовую защиту, проголосовали: за – 22, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

**Председатель
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор**



А.В. Дога

**Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук**

И.А. Мушкова

18.09.2023 г.