

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.031.01, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР НЕЙРОХИРУРГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Н.Н. БУРДЕНКО» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 05 декабря 2023 г. № 48/23

О присуждении Беляеву Артему Юрьевичу, гражданину РФ, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Астроцитомы и олигодендроглиомы 3 степени злокачественности у взрослых: клиника, диагностика, лечение» в виде рукописи по специальности 3.1.10. Нейрохирургия принята к защите 23.08.2023 (протокол №30/23) диссертационным советом 21.1.031.01, созданным на базе федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России), 125047, г. Москва ул. 4-я Тверская-Ямская, 16, приказы о создании диссертационного совета Министерства науки и высшего образования России №105/нк от 11.04.2012, №71/нк от 13.02.2013, № 92/нк от 18.02.2013, №574/нк от 15.10.2014, №441/нк от 11.04.2016, №913/нк от 14.06.2016, №41/нк 26.01.2017, № 755/нк от 12.07.2017, №879/нк от 24.08.2017, №1002/нк от 16.10.2017, №561/нк от 03.06.2021, №753/нк от 09.06.2021, № 75/нк от 25.01.2022.

Соискатель Беляев Артем Юрьевич, 01 октября 1982 года рождения.

В 2006 году с «отличием» окончил ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию по специальности «Лечебное дело».

Диссертацию на тему «Синдром церебральной гиперперфузии после каротидной эндартерэктомии», представленную на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.18 – нейрохирургия и 14.01.11 – лучевая диагностика, лучевая терапия защитил в 2011 году в диссертационном совете Д 001.025.01, созданном на базе НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко РАМН.

Работает старшим научным сотрудником 4 нейрохирургического отделения (эндоваскулярная нейрохирургия) и заведующим операционным блоком– врачом-нейрохирургом ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

Диссертация выполнена в 4 нейрохирургическом отделении (эндоваскулярная нейрохирургия) ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

Научный консультант: академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Усачев Дмитрий Юрьевич, ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, директор.

Официальные оппоненты:

Кравец Леонид Яковлевич - доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, группа микронеурологии, главный научный сотрудник;

Степанян Мушег Агоевич - доктор медицинских наук, ФГБУ «Клиническая больница №1» Управления делами Президента РФ, отделение нейрохирургии; заведующий отделением;

Хачатрян Вильям Арамович - доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, НИЛ нейрохирургии детского возраста, главный научный сотрудник

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация - государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы» в своем положительном заключении, подписанном Природовым Александром Владиславовичем, доктором медицинских наук, ведущим научным

сотрудником отделения неотложной нейрохирургии, указала, что диссертация Беляева А.Ю. является самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой, на основании выполненных автором исследований и разработок, содержится решение крупной актуальной научной проблемы – разработка протокола сопряженной нейровизуализационной и морфогенетической диагностики для оптимизации тактики хирургического и адьювантного лечения пациентов с астроцитомами и олигодендроглиомами grade 3, которая имеет важное значение для нейрохирургии, и соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, (в ред. от 26.01.2023), а её автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.10. Нейрохирургия.

Соискатель имеет 47 опубликованных работ, в том числе по материалам диссертации опубликовано 29 печатных работ, из них 14 статей – в научных рецензируемых изданиях, включенных в перечень ВАК Минобрнауки России для публикации основных научных результатов диссертации, 6 статей – в зарубежных рецензируемых журналах, индексируемых в международных базах Scopus и Web of Science, 9 - в виде тезисов и статей в журналах и сборниках материалов отечественных и зарубежных конференций, конгрессов и съездов. Все публикации подготовлены при непосредственном участии соискателя с соавторами.

Основные работы по теме диссертации:

1. Никитин П.В., Беляев А.Ю., Кобяков Г.Л., Струнина Ю.В., Шугай С.В., Мусина Г.Р., Усачев Д.Ю., Тимашев П.С. Активность экспрессии NMDA-рецепторов глутамата в анапластических астроцитомах // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2023 – Т.123, №1: с. 97-102.

2. Беляев А.Ю., Кобяков Г.Л., Шмаков П.Н., Тельшева Е.Н., Струнина Ю.В., Усачев Д.Ю. Значение TERT-мутации в определении прогноза лечения в группе пациентов с IDH-негативными анапластическими астроцитомами // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2022 – Т.86, №5: с. 21-27

3. Беляев А.Ю., Шугай С.В., Кобяков Г.Л., Струнина Ю.В., Баталов А.И., Пронин И.Н., Усачев Д.Ю. Анапластическая плеоморфная ксантоастроцитомы – анализ 42 наблюдений из одной клиники // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2022 – Т.86, №2: с. 45-54
4. Беляев А.Ю., Шмаков П.Н., Галстян С.А., Кобяков Г.Л., Пронин И.Н., Усачев Д.Ю. «Первичные» и «вторичные» анапластические глиомы: существуют ли отличия в биологическом поведении? // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. – 2022 – Т.14, №1-2: с.8-13.
5. Беляев А.Ю., Вихрова Н.Б., Калаева Д.Б., Баталов А.И., Афандиев Р.М., Галстян С.А., Кобяков Г.Л., Пронин И.Н., Усачев Д.Ю. ПЭТ-КТ с 11С-метионином в диагностике анапластических астроцитом и анапластических олигодендроглиом // Медицинская визуализация. – 2022 – Т.26, №4: с. 82-92
6. С.А. Горяйнов, А.А. Потапов, В.А. Охлопков, А.И. Баталов, Р.М. Афандиев, А.Ю. Беляев, А.А. Аристов, Т.А. Савельева, В.Ю. Жуков, В.Б. Лощенов, Д.В. Гусев, Н.В. Захарова. Метаболическая навигации в хирургии опухолей головного мозга: анализ серии 403 пациентов // Нейрохирургия. – 2022 – Т.24(4): с. 46-58
7. Беляев А.Ю., Усачев Д.Ю., Пронин И.Н., Баталов А.И., Афандиев Р.М., Галстян С.А. Феномен «несоответствия» режимов T2 и T2-FLAIR как нейровизуализационный биомаркер генетического профиля анапластических астроцитом // Медицинская визуализация. – 2021 – Т.25, №1: с. 147-158
8. Беляев А.Ю., Усачев Д.Ю., Пронин И.Н., Шульц Е.И., Баталов А.И. Анапластические астроцитомы и анапластические олигодендроглиомы головного мозга: современное состояние проблемы // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2021 – Т.85, №4: с. 96-102
9. Кобякова Е.А., Усачев Д.Ю., Абсалямова О.В., Кобяков Н.Г., Лодыгина К.С., Беляев А.Ю., Трунин Ю.Ю., Беляшова А.С., Кобяков Г.Л. Критерии оценки ответа на лечение в нейроонкологии (RANO): применение в клинических исследованиях и в рутинной практике // Фарматека. – 2021 – 11: с. 21-33
10. Шульц Е.И., Пронин И.Н., Баталов А.И., Соложенцева К.Д., Павлова Г.В., Дрозд С.Ф., Беляев А.Ю., Маряшев С.А., Пицхелаури Д.И. Исследование гемодинамики злокачественных глиом методом КТ-перфузии // Медицинская визуализация. – 2020 – Т.24, №2: с. 105-118
11. Никитин П.В., Беляев А.Ю., Рыжова М.В. Молекулярно-

биологические особенности анапластических астроцитом и выделение молекулярных подгрупп их IDH1-мутантных форм с помощью анализа *in silico* // Бюллетень сибирской медицины. – 2020 – Т.19, №3: с.177-187

12. Горяйнов С.А, Гольдберг М.Ф., Голанов А.В., Золотова С.В., Шишкина Л.В., Рыжова М.В., Пицхелаури Д.И., Жуков В.Ю., Усачев Д.Ю., Беляев А.Ю, Кондрашов А.В., Шурхай В.А., Потапов А.А. Феномен длительной выживаемости пациентов с глиобластомами. Часть I: роль клинικο-демографических факторов и мутации IDH1 (R132 H) // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2017 – Т.81, №3: с. 5-16

13. Goryaynov SA, Buklina SB, Kharov IV, Batalov AI, Potapov AA, Pronin IN, Belyaev AU, Aristov AA, Zhukov VU, Pavlova GV, Belykh E. 5-ALA-guided tumor resection during awake speech mapping in gliomas located in eloquent speech areas: Single-center experience // *Frontiers in Oncology* – 2022 – vol. 23, №12:9 pp. 1-13

14. Batalov AI, Zakharova NE, Chekhonin IV, Pogosebkyan EL, Sudarikova AV, Goryainov SA, Shulgina AA, Belyaev AY, Usachev DY, Pronin IN. Arterial Spin Labeling Perfusion in Determining the IDH1 Status and Ki-67 Index in Brain Gliomas // *Diagnostics (Basel)*. 2022 Jun 12;12(6):1444

15. Nikitin PV, Musina GR, Pekov SI, Kuzin AA, Popov IA, Belyaev AY, Kobayakov GL, Usachev DY, Nikolaev VN, Mikhailov VP. Cell-Population Dynamics in Diffuse Gliomas during Gliomagenesis and Its Impact on Patient Survival // *Cancers (Basel)*. 2022 Dec 26;15(1):145.

16. Batalov AI, Zakharova NE, Pronin IN, Belyaev AY, Pogosebkyan EL, Goryaynov SA, Bykanov AE, Tyurina AN, Shevchenko AM, Solozhentseva KD, Nikitin PV, Potapov AA. 3D pCASL-perfusion in preoperative assessment of brain gliomas in large cohort of patients // *Scientific Reports* – 2022 - Feb 8;12(1):2121.

17. Belyaev A, Usachev D, Ryzhova M, Gulida G, Skvortsova V, Pronin I, Kobiakov G. Cerebellar anaplastic astrocytoma in adult patients: 15 consecutive cases from a single institution and literature review // *Journal of Clinical Neuroscience*. 2021 Sep; vol. 91: pp. 249-254.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы из:

1. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, от заведующего нейрохирургическим отделением, доктора медицинских наук Григорьева Андрея

Юрьевича;

2. ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России (г. Тюмень), от главного врача, член-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Суфианова Альберта Акрамовича;
3. ФГБУ НМИЦ травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, от директора, доктора медицинских наук, профессора РАН Назаренко Антона Герасимовича;
4. ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, от профессора кафедры нейрохирургии, доктора медицинских наук, профессора Лазарева Валерия Александровича;
5. ФГБОУ ВО "Ростовский государственный медицинский университет" Минздрава России, от заведующего кафедрой нервных болезней и нейрохирургии, доктора медицинских наук, профессора Балязина Виктора Александровича;
6. ФГБОУ ВО "Казанский государственный медицинский университет" Минздрава России, от профессора кафедры нейрохирургии, заслуженного врача РФ, доктора медицинских наук, профессора Данилова Валерия Ивановича;
7. ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России (г. Новосибирск), от главного врача, доктора медицинских наук Рзаева Джамиля Афет оглы.

Отзывы положительные, принципиальных замечаний нет.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что доктор медицинских наук, профессор Кравец Леонид Яковлевич, доктор медицинских наук Степанян Мушег Агоевич и доктор медицинских наук, профессор Хачатрян Вильям Арамович являются экспертами по специальности диссертации, что подтверждается, и их публикациями в научных рецензируемых журналах.

Выбор ведущей организации обосновывается тем, что Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-

исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы» является клиникой, широко известной своими достижениями в нейрохирургии, в том числе в вопросе лечения онкологических заболеваний головного мозга, которая способна определить научную и практическую ценность данной диссертации, а её сотрудниками за последние 5 лет были опубликованы работы в научных рецензируемых журналах по теме диссертации соискателя.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана новая классификация вариантов накопления контрастного препарата стромой опухоли как для астроцитом grade 3, так и для олигодендроглиом grade 3; предложены хирургические методики получения информативной порции биопсии в гетерогенных по строению астроцитомах и олигодендроглиомах grade III с использованием различных вспомогательных методик;

доказано существование внутриопухолевой молекулярной гетерогенности астроцитом и олигодендроглиом grade 3;

введены определения различий в биологическом поведении «первичных» и «вторичных» (возникающих в результате малигнизации глиом grade 2) астроцитом и олигодендроглиом grade 3.

Теоретическая и практическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана возможность существования феномена несоответствия режимов T2 и T2-FLAIR для астроцитом grade 3, в том числе для опухолей, накапливающих контрастный препарат;

применительно к проблематике диссертации эффективно использован комплекс диагностических методов для изучения соответствия объемов опухолей по данным МРТ и ПЭТ-КТ с ¹¹C-метионином;

изложены доказательства существования молекулярной гетерогенности в группах астроцитом и олигодендроглиом grade 3;

раскрыта возможность корректной гистологической диагностики гетерогенных по своей структуре опухолей вне зависимости от фокуса забора материала – в так называемом «очаге анаплазии» или вне его;

изучены и проанализированы серии пациентов с экзвивитными астроцитомами grade 3 – локализующимися в изолированно в мозжечке и с плеоморфными ксантоастроцитомами grade 3; описаны их МР-характеристики, особенности морфогенетической картины и биологического поведения.

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

разработаны и внедрены в практическую деятельность новая классификация вариантов накопления контрастного препарата астроцитомами и олигодендроглиомами grade 3;

определены перспективы практического использования феномена «несоответствия» режимов T2WI и T2-FLAIR в диагностике астроцитом grade 3, в том числе с накоплением контрастного препарата;

создана система практических рекомендаций комплексного подхода к лечению астроцитом и олигодендроглиом grade 3;

представлены методические рекомендации для нейрохирургических отделений различных медицинских организаций, занимающихся лечением пациентов с астроцитомами и олигодендроглиомами grade 3, а также представлены особенности диагностики и лечения редких видов глиом grade 3.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты получены на сертифицированном оборудовании, показана воспроизводимость результатов исследования в различных условиях;

теория построена на известных, проверяемых данных, в том числе согласуется с опубликованными данными по результатам лечения сложных аневризм головного мозга;

идея базируется на анализе практики и обобщении передового опыта хирургического лечения пациентов с астроцитомами и олигодендроглиомами grade 3;

использованы сравнение авторских данных и данных, полученных ранее по комплексному лечению пациентов с глиомами grade 3;

установлено качественное и/или количественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по структуре диагнозов, клиническому симптомокомплексу, общей выживаемости и по отдаленному периоду наблюдения пациентов с астроцитомами и олигодендроглиомами grade 3;

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, представительные выборочные совокупности с обоснованием подбора объектов наблюдения и измерения, в том числе наличие репрезентативной выборки пациентов, отобранной в соответствии с целью и задачами исследования.

Личный вклад соискателя состоит в: сборе материала, анализе, обобщении и научном обосновании полученных результатов, в непосредственном участии во всех этапах исследования: определении цели и задач исследования, участии в лечении пациентов, в том числе в нейрохирургических операциях в качестве основного оперирующего хирурга или ассистента, в формулировке выводов, подготовке публикации результатов по выполненной работе.

В ходе защиты диссертации были высказаны следующие критические замечания: правомерность использования в работе параллельно двух классификации опухолей WHO; объективность интраоперационного деления опухолей на 3 вида по плотности стромы; основание точки зрения, что астроцитомы grade 3 без мутации IDH не всегда глиобластомы; оправданность включения в анализ результатов хирургического лечения глиом в зависимости от их радикальности стереотаксической биопсии; принципы разделения на 2 группы пациенты с «первичными» и «вторичными» астроцитомами и олигодендроглиомами.

Соискатель Беляев А.Ю. ответил на задаваемые ему в ходе заседания вопросы и привел собственную аргументацию на высказанные ему критические замечания.

На заседании 05.12.2023 диссертационный совет принял решение: за решение научной проблемы, имеющей существенное значение для нейрохирургии, присудить Беляеву А.Ю. ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 14 человек, из них 14 докторов наук по специальности 3.1.10. Нейрохирургия, участвовавших в заседании, из 20 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 14, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель
диссертационного совета 21.1.031.01
академик РАН,
доктор медицинских наук,
профессор



Коновалов Александр Николаевич

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.1.031.01
доктор медицинских наук



Яковлев Сергей Борисович

05.12.2023

Подписи акад. РАН, д.м.н., проф. Коновалова А.Н. и д.м.н. Яковлева С.Б. заверяю:

Ученый секретарь
ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии
им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России
кандидат медицинских наук



Данилов Глеб Валерьевич