**Новик Алексей Викторович**

**дата защиты 06. 12. 2022г.**

Тема диссертации: «Персонализация системной лекарственной терапии у больных солидными опухолями на основе оценки иммунологических показателей» по специальности 3.1.6 – онкология, лучевая терапия, 3.2.7 – аллергология и иммунология, представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 24 человек – 20 по специальности 3.1.6 – онкология, лучевая терапия, 4 по специальности 3.2.7 – аллергология и иммунология, участвовавших в заседании из 32 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 24, против - нет, недействительных бюллетеней – нет





ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.033.01, 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 НОВИКА АЛЕКСЕЯ ВИКТОРОВИЧА

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

решение диссертационного совета от 06.12.2022 № 35

О присуждении Новику Алексею Викторовичу, гражданину Российской Федерации, учёной степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Персонализация системной лекарственной терапии у больных солидными опухолями на основе оценки иммунологических показателей» по специальностям: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.2.7. Аллергология и иммунология, принята к защите 25.08.2022г., протокол №22 диссертационным советом 21.1.033.01, созданным на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. Приказ №105/нк от 11.04.2012).

Соискатель Новик Алексей Викторович, дата рождения 03.02.1979, в 2002 г. окончил государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургскую Государственную Медицинскую Педиатрическую Академию» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «педиатрия». В 2004 г. окончил клиническую ординатуру в ГУН “НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова” Минздрава России. В 2007 г. окончил аспирантуру по специальности 14.00.14 «онкология» в ФГБУ “НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова” Минздравсоцразвития России. В 2007 году в диссертационном совете, созданном при ФГУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздравсоцразвития России, успешно защитил диссертацию на соискание учёной степени кандидата медицинских наук на тему «Оценка эффективности использования рекомбинантного интерлейкина-2 у больных диссеминированной меланомой кожи и распространённым раком почки» по специальности 14.00.14 «онкология».

С 01.10.2007 по 01.07.2008 являлся научным сотрудником, с 01.07.2008 по 01.01.2015 - врачом-онкологом в отделении трансплантации костного мозга и биотерапии (с 01.06.2011 в отделении химиотерапии и инновационных технологий) ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова” Минздрава России.

С 01.01.2015 по настоящее время - старший научный сотрудник научного отдела онкоиммунологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (основное место работы). В 2017 г. прошёл переподготовку по специальности «аллергология и иммунология». С 01.01.2015 по настоящее время работает врачом-онкологом отделения противоопухолевой лекарственной терапии (01.06.2011–01.01.2022 – отделение химиотерапии и инновационных технологий) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (внутреннее совместительство). С 01.01.2022 - врач-онколог отдела по организационно-методической работе с регионами ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (внутреннее совместительство).

С 25.04.2011 по настоящее время - доцент кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, внешнее совместительство).

Диссертация выполнена в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России на базе научного отдела онкоиммунологии и научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации.

Научные консультанты:

- Проценко Светлана Анатольевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;

- Балдуева Ирина Александровна, доктор медицинских наук, доцент, руководитель научного отдела онкоиммунологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Официальные оппоненты:

- Кадагидзе Заира Григорьевна – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва);

- Манихас Георгий Моисеевич – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры онкологии ФПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург);

- Калинина Наталия Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий (Санкт-Петербург).

Официальные оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организацияНаучно-исследовательский институт онкологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томск), в своем положительном отзыве, подписанном доктором биологических наук, профессором, член-корреспондентом РАН, заместителем директора по научной работе НИИ онкологии Томского НМИЦ, заведующим лабораторией молекулярной онкологии и иммунологии Чердынцевой Надеждой Викторовной и доктором медицинских наук, ведущим научным сотрудником лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии Стахеевой Мариной Николаевной, указала, что диссертация Новика Алексея Викторовича на тему «Персонализация системной лекарственной терапии у больных солидными опухолями на основе оценки иммунологических показателей», представленная к официальной защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.2.7. Аллергология и иммунология, является законченной, самостоятельно выполненной научной квалификационной работой, посвящённой решению актуальной проблемы онкологии и иммунологии – улучшению результатов лечения больных солидными опухолями путём использования оценки состояния иммунной системы при планировании и проведении системной противоопухолевой терапии.

По своей актуальности, новизне и научно-практической значимости диссертация А.В. Новика полностью соответствует требованиям п.п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, в редакции постановления Правительства от 21.04.16 №335, постановления Правительства от 01.10.2018 №1168 и Приказа Минобрнауки России от 07.06.2021 №458, а ее автор, Новик Алексей Викторович, достоин присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.2.7. Аллергология и иммунология.

Соискатель имеет 309 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 132 работы, из них 47 статей в рецензируемых научных изданиях, в том числе 19 статей, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования. Получен один патент на изобретение РФ RU 2720411 «Способ определения значимости различий результатов измерения субпопуляции лимфоцитов методом проточной цитофлюориметрии», бюл. № 13, 29.04.2020, два свидетельства о регистрации баз данных, одно свидетельство о регистрации программы для ЭВМ. Подготовлено пять учебных и учебно-методических пособий для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования.

Основные работы:

1. Новик, А.В. Принципы современной иммунотерапии / А.В. Новик // Фарматека. ‒ 2018. ‒ № 7 (360). ‒ C. 10-18. Авторский вклад 100%*. В данной работе представлена разработанная Новиком А.В. классификация методов иммунотерапии и основные принципы применения метода.*
2. Применение ипилимумаба у больных диссеминированной меланомой в рамках программы расширенного доступа: Опыт ФГБУ «НМИЦ онкологии им. И.И. Петрова» Минздрава России / Е.М. Анохина, А.В. Новик, С.А. Проценко, И.А. Балдуева, Т.Ю. Семиглазова, А.И. Семенова, Д.Х. Латипова, Г.М. Телетаева, В.Н. Рубинчик, А.П. Оганесян, Е.В. Яременко // Вопросы онкологии. ‒ 2018. ‒ T. 64, № 3. ‒ C. 388-393. Авторский вклад 80%. *В данной работе представлен опыт лечения пациентов с меланомой ипилимумабом.*
3. Десятилетний опыт лекарственной терапии сарком мягких тканей / А.В. Новик, Т.Л. Нехаева, А.И. Семенова, А.Б. Данилова, Д.Х. Латипова, Н.П. Пипиа, Г.М. Телетаева, Н.А. Авдонкина, А.Ю. Зозуля, М.Л. Блохина, А.П. Оганесян, С.А. Проценко, И.А. Балдуева // Фарматека. ‒ 2020. ‒ Т. 27, № 11. ‒ C. 30-34. Авторский вклад 95%*. В данной статье представлены результаты лечения больных меланомой и проведен анализ из эффективности.*
4. Использование оценки состояния врожденной иммунной системы у больных со злокачественными солидными опухолями в качестве предиктивных или прогностических факторов: систематический обзор / А.В. Новик, С.А. Проценко, И.А. Балдуева // Эффективная фармакотерапия. ‒ 2020. ‒ T. 16, № 8. ‒ C. 58-77. Авторский вклад 95%*. В данной статье представлен систематический обзор, анализирующий мировой опыт использования иммунологических маркеров, ассоциированных с врождённой иммунной системой, в качестве прогностических и предиктивных факторов.*
5. Использование оценки состояния адаптивной иммунной системы у больных со злокачественными солидными опухолями в качестве предиктивных или прогностических факторов: систематический обзор / А.В. Новик, С.А. Проценко, И.А. Балдуева // Эффективная фармакотерапия. ‒ 2020. ‒ T. 16, № 33. ‒ C. 58-78. Авторский вклад 95%*. В данной статье представлен систематический обзор, анализирующий мировой опыт использования иммунологических маркеров в качестве прогностических и предиктивных факторов.*
6. Возможна ли повторная адъювантная терапия меланомы? / А.В. Новик, А.А. Шулятьева, А.И. Семенова, Т.Л. Нехаева, Н.П. Пипиа, Е.В. Яременко, Н.А. Авдонкина, А.Б. Данилова, Г.М. Телетаева, Д.Х. Латипова, А.Ю. Зозуля, С.А. Проценко, И.А. Балдуева // Эффективная фармакотерапия. ‒ 2020. ‒ Т. 16, № 18. ‒ С. 40-46.Авторский вклад 85%*. В данной работе впервые представлена оценка эффективности повторной адъювантной терапии в условиях реальной клинической практики.*
7. An open-label study of the safety and efficacy of tag-7 gene-modified tumor cells-based vaccine in patients with locally advanced or metastatic malignant melanoma or renal cell cancer / A.V. Novik, A.B. Danilova, M.I. Sluzhev, T.L. Nehaeva, S.S. Larin, D.V. Girdyuk, S.A. Protsenko, A.I. Semenova, A.O. Danilov, V.M. Moiseyenko, G.P. Georgiev, I.A. Baldueva // Oncologist. ‒ 2020. ‒ Vol. 25, No 9. ‒ P. e1303-e1317. Авторский вклад 80%*. В данной работе представлены отдалённые результаты применения геномодифицированных вакцин у больных меланомой кожи и раком почки.*
8. Оценка динамики иммунологических показателей в начале терапии в качестве прогностических и предиктивных факторов у больных меланомой / А.В. Новик, А.Б. Данилова, Т.Л. Нехаева, Н.В. Емельянова, А.И. Семенова, Д.Х. Латипова, Г.М. Телетаева, С.А. Проценко, И.А. Балдуева // Фарматека. ‒ 2021. ‒ T. 28, № 7. ‒ C. 118-126. Авторский вклад 95%*. Представлена оценка изменений параметров иммунной системы в процессе лечения и её связь с эффективностью терапии.*
9. Прогностическое и предиктивное значение Т-клеток памяти в периферической крови у больных неоперабельной или метастатической меланомой / А.В. Новик, И.В. Кудрявцев, Т.Л. Нехаева, Н.В. Емельянова, А.Б. Данилова, Н.А. Ефремова, Е.М. Анохина, А.И. Семенова, Д.Х. Латипова, Г.М. Телетаева, С.А. Проценко, И.А. Балдуева // Эффективная фармакотерапия. ‒ 2021. ‒ T. 14, № 11. ‒ C. 10-14. Авторский вклад 80%*. В данной работе представлена оценка иммунологически маркеров, ассоциированных с механизмом действия ипилимумаба, в качестве факторов прогнозирования эффективности лечения.*
10. Melatonin and metformin failed to modify the effect of dacarbazine in melanoma / A.V. Novik, S.A. Protsenko, I.A. Baldueva, L.M. Berstein, V.N. Anisimov, I.N. Zhuk, A.I. Semenova, D.K. Latipova, E.V. Tkachenko, T.Y. Semiglazova // Oncologist. ‒ 2021. ‒ Vol. 26, No 5. ‒ P. 364-e374. Авторский вклад 95%*. В данной работе представлены результаты рандомизированного исследования с оценкой иммунологических маркеров при химиотерапии.*

Материалов или отдельных результатов, используемых в диссертации без ссылок на авторов и (или) источников заимствования, нет. Недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, отсутствуют.

На автореферат поступило 5 отзывов от:

*- доктора медицинских наук, профессора Валькова Михаила Юрьевича, заведующего кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии и онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Архангельск)*;

- доктора медицинских наук, профессора Козлова Ивана Генриховича, профессора кафедры организации управления в сфере обращения лекарственных средств Института профессионального образования федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва);

- доктора медицинских наук Селедцовой Галины Викторовны, главного научного сотрудника федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» (г. Новосибирск);

- доктора медицинских наук, профессора, Заслуженного деятеля науки РФ Киселевского Михаила Валентиновича, заведующего лабораторией клеточного иммунитета НИИ Экспериментальной диагностики и терапии опухолей федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва);

- доктора медицинских наук, профессора Орловой Рашиды Вахидовны, заведующего кафедрой онкологии медицинского факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский Государственный университет», главного специалиста по клинической онкологии Санкт-Петербургского государственного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер» (г. Санкт-Петербург).

Все отзывы положительные, не содержат замечаний и вопросов.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что они являются ведущими специалистами по теме диссертационного исследования и дали свое согласие, а ведущей организации – тем, что она является ведущей научной организацией в области онкологии и иммунологии.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

**- разработана и внедрена в практику** методика прогнозирования вариабельности измерений иммунологических показателей, оцениваемых методом проточной цитометрии;

**- предложена** оригинальная классификация методов иммунотерапии;

**- доказано** влияние вариабельности изменений показателей на анализ результатов иммунологических исследований в динамике;

**- доказано** ухудшение выживаемости больных меланомой, получающих адъювантную химиотерапию;

**- доказана** перспективность применения методов усиления презентации антигена у больных раком почки при использовании их в качестве адъювантной терапии;

**- доказано,** что динамические маркеры, оценённые на фоне терапии, могут иметь противоположное влияние на выживаемость по сравнению с теми же показателями, оценка которых была проведена до лечения;

**-** **доказана** возможность разного прогностического значения абсолютных и относительных значений одного показателя в многофакторных моделях выживаемости, что требует их раздельного учёта и анализа в последующих исследованиях.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

**- доказана** возможность разного прогностического значения абсолютных и относительных значений одного показателя в многофакторных моделях выживаемости, что требует их раздельного учёта и анализа в последующих исследованиях;

- **доказана** индивидуальность отклонений показателей иммунного статуса при комплексной оценке состояния иммунной системы у больных злокачественными опухолями;

**- изучена** распространённость иммунологических нарушений у онкологических больных и дана их характеристика;

- **изучены** качественные и количественные различия в показателях иммунной системы в периферической крови между отдельными злокачественными опухолями, их влияние на течение заболевания и эффективность лечения;

- **изложены** доказательства наличия ограниченного числа основных нарушений в работе иммунной системы у онкологических больных и универсальности этих нарушений.

Значение полученных результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

**-** **определена** частота отклонений в показателях иммунного статуса у больных злокачественными опухолями, в том числе у пациентов с первично-множественными опухолями;

**- определена** эффективность различных методов лечения меланомы, сарком мягких тканей, рака почки и колоректального рака в условиях реальной клинической практики;

**- определены д**инамические маркеры выживаемости, отражающие текущее состояние иммунной системы (субпопуляции иммунных клеток и их соотношение, иммунологические синдромы) у больных меланомой, раком почки, саркомами мягких тканей;

**- определены** и охарактеризованы основные иммунологические синдромы на основании комплексной оценки состояний иммунной системы;

- **создана** и внедрена в практику модель прогнозирования течения заболевания на горизонте 3 мес. с учётом клинических и иммунологических факторов.

Полученные соискателем результаты исследования внедрены и используются в клинической и научной практике научного отдела онкоиммунологии и отделения противоопухолевого лекарственного лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера, института молекулярной биологии и генетики Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, клиники иммунологии Общества с ограниченной ответственностью «Институт клинической иммунологии», Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер имени А.И. Крыжановского». Результаты диссертационной работы используются в образовательной деятельности кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Полученные результаты диссертационного исследования вошли в «Практические рекомендации по коррекции иммуноопосредованных нежелательных явлений» «Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи», подготовленных RUSSCO 2016-2022 г. Рекомендации по меланоме кожи, включающие данные диссертационного исследования, были также одобрены научно-практическим советом Минздрава России.

Достоверность полеченных результатов исследования подтверждают дизайн исследования, установленные критерии отбора включения и исключения пациентов в исследование, использование современных   методов наблюдения за больными и оценки состояния иммунной системы, использование современных статистических и математических методов анализа, включающих технологии машинного обучения и искусственного интеллекта. Степень достоверности данной работы обусловлена также репрезентативным объёмом изученного клинического материала, основанного на включённых в исследование 588 больных, у которых 3011 раз проведена оценка состояния иммунной системы. Все полученные выводы и положения, выносимые на защиту, являются обоснованными и логично вытекают из материалов проведённого научного исследования, а также адекватны поставленным задачам в диссертационной работе.

Личный вкладавтора заключается в непосредственном определении самой идеи работы, ее цели и планировании работы. Автором самостоятельно проведены основные этапы диссертационного исследования – сформулированы цель, задачи, проведено планирование исследования (включая разработку и выбор групп пациентов, определение метода анализа, перечня стандартных и изучаемых параметров, разработаны протоколы клинических проспективных исследований). Получен патент на изобретение, связанный с методикой непосредственного анализа результатов иммунологических исследований – RU 2720411 «Способ определения значимости различий результатов измерения субпопуляции лимфоцитов методом проточной цитофлюориметрии». Автор непосредственно участвовал в обследовании и лечении больных, оценивал состояние иммунной системы, контролировал эффективность терапии, планировал последовательные линии системного лечения, участвовал в долговременном наблюдении за больными, сборе клинических и иммунологических данных, необходимых в исследовании. Автором создана система регистрации данных и их валидации, получено свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2020612107 «Доступ к базе данных больных, биологических образцов и научных данных (ББОНД-Д)». Автором лично проведена статистическая обработка результатов исследований, анализ полученных результатов и их обобщение, подготовлен иллюстративный материал, описывающий результаты исследования. Самостоятельно проведён систематический обзор, анализ данных отечественной и зарубежной литературы.

На заседании 06.12.2022 диссертационный совет пришел к выводу, что в диссертационной работе Новика Алексея Викторовича на тему «Персонализация системной лекарственной терапии у больных солидными опухолями на основе оценки иммунологических показателей» по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.2.7. Аллергология и иммунология решена важная актуальная научная и практическая проблема персонализации лекарственного лечения пациентов с использованием иммунологических параметров. Полученные автором результаты открывают новые возможности в лечении больных диссеминированными солидными опухолями и позволяют произвести рациональный выбор методов лечения, а также определить возможности его своевременного завершения. Автор подтвердил необходимость оценки состояния иммунной системы в процессе проведения лекарственной терапии. Также автором продемонстрирована возможность использования современных информационных технологий в планировании лечения больных. Диссертационный совет принял решение присудить Новику Алексею Викторовичу ученую степень доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.2.7. Аллергология и иммунология.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве – 24 человек, из них докторов наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия – 20, по специальности 3.2.7. Аллергология и иммунология – 4, участвовавших в заседании из 32 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 4 человека по специальности 3.2.7. Аллергология и иммунология, проголосовали: за – 24, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

член-корреспондент РАН Беляев Алексей Михайлович

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук Филатова Лариса Валентиновна 06.12.2022