

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Кравца Леонида Яковлевича на диссертационную работу Ступака Евгения Вячеславовича «ОнкомикроРНК в диагностике и прогнозе у больных с супратенториальными глиомами головного мозга», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.18 – нейрохирургия

### **1. Актуальность избранной темы.**

По версии журнала Science в 2001 году микроРНК была признана «молекулой года» и количество публикаций по этой теме превысило миллион, что можно сравнить с Большим Взрывом. Наука получила информацию о принципиально новых регуляторах активности генов, в частности выявлено, что дерегуляция работы микроРНК формирует картины многих патологий, включая онкологические. Это определяет высокую актуальность и научную значимость исследования, проведенного Е. В. Ступаком по изучению роли микроРНК в процессах онкогенеза и дифференцировании степени злокачественности глиом головного мозга человека. Результаты данной работы имеют высокий потенциал для практического использования в плане оптимизации комбинированного лечения супратенториальных глиом и улучшению его результатов на основе включения детекции онкомикроРНК в молекулярно-генетические характеристики опухолей

### **2. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Достоверность результатов работы подтверждается достаточным объемом клинической выборки и анализом большого количества параметров 118 больных с супратенториальными глиомами головного мозга, получивших комплексное лечение. Отбор пациентов проводился в соответствии с разработанным дизайном исследования. Автором лично осуществлялась сбор данных, включая оценку клинических результатов на этапе завершения стацио-

внешне неизменной ткани головного мозга, расположенной не менее чем 2 см от новообразования. Отбор образцов выполнялся интраоперационно у 118 человек, прооперированных в отделении нейрохирургии № 1 Новосибирского ФГБУ НИИТО в период с 2014 по 2017 годы. Для забора биоптатов объемом 1 мм<sup>3</sup> диссертантом разработан оригинальный малотравматичный способ забора опухолевой и морфологически неизменной мозговой ткани у одного и того же пациента под нейронавигационным контролем, на который получен патент № 0002651749 Российской Федерации. Из данного раздела следует, что в работе использован достаточный по объёму клинический материал, применены современные методы нейрохирургического обследования и адекватная статистическая обработка материала.

Собственные результаты клинических и генетических характеристик глиом головного мозга изложены в 3 и 4 главах работы. Третья глава посвящена результатам анализа молекулярно-генетических особенностей исследуемых супратенториальных глиом головного мозга. На основании изучения уровней экспрессии 10 исследуемых микроРНК глиомам различных степеней злокачественности и внешне неизменной мозговой ткани установлено, что исследуемые опухоли отличаются по своему профилю от нормальной ткани мозга.

Автором получены четкие различия показателей экспрессии четырех микроРНК в данных типах опухолей, которые в сочетании с гистологическим диагнозом, могут являться дополнительными маркерами, позволяющими быстро отличить злокачественные глиомы от доброкачественных медленно растущих опухолей. Эти данные экспрессии микроРНК, характеризующие молекулярно-генетический профиль глиом головного мозга, могут быть использованы в качестве дополнительных маркеров, позволяющих повысить точность и информативность цитологических и гистологических заключений и своевременно назначить адекватное адьювантное лечение.

В четвёртой главе диссертантом, на основании комплексного обследования 107 пациентов, включающих морфологическую принадлежность опу-

нарного и после проведения комплексного лечения, статистическая обработка, анализ и изложение результатов, формулирование выводов и практических рекомендаций. Методы статистического анализа информативны и адекватны поставленным целям и задачам. Выводы диссертации и практические рекомендации обоснованы и вытекают из содержания работы.

### **3. Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Новизна проведенного исследования подтверждается патентом Российской Федерации № 0002651749 полученным автором на «Способ интраоперационного забора биоптата глиомы и морфологически неизменной ткани головного мозга для молекулярно-генетических исследований». Впервые, на основе набора 10-и микроРНК определен уникальный профиль для глиом головного мозга различной степени злокачественности и ткани неизмененного мозга. Показано, что уровни экспрессии отдельных микроРНК (-31, -124, -21, -221 и -223) могут использоваться в качестве маркеров в оценке степени злокачественности новообразования, а использование данных экспрессии сразу нескольких микроРНК (-21, -221, -223, -125b, -191, -124) позволяет дифференцировать глиомы разной степени злокачественности с большей диагностической точностью. Детекцией микроРНК с помощью технологии NanoString установлено, что в тканях глиом grade II и grade III, grade II и grade IV имеется достоверное увеличение уровня экспрессии микроРНК-199b. Для различия между II и III, II и IV степенями анаплазии глиом наиболее подходящими оказались четыре микроРНК: -144, -182, -199b и -7. Разработать новый «Способ дифференциальной диагностики глиом головного мозга человек», на который получен патент Российской Федерации № 258387. На основании полученных результатов оформлена заявка на предполагаемое изобретение «Способ определения прогноза выживаемости больных с глиомами головного мозга Grade II – Grade IV», на которое получена приоритетная справка № 2019121528 от 10.07.2019 года.

#### **4. Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати.**

Основные положения диссертации в полном объеме отражены в 17 научных публикациях, в том числе 4 статьях в журналах, рекомендованных ВАК, трех, включённых в международные библиографические и реферативные базы данных SCOPUS.

#### **5. Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, недостатки работы.**

Диссертационное исследование построено по классической схеме, состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Диссертационная работа изложена на 159 страницах, содержит 34 таблицы, 26 рисунков. Таким образом, объем, структура, оформление диссертации не вызывают возражений.

Во введении представлено обоснование актуальности исследования, четко сформулированы цель и задачи исследования, представлены новизна и практическая значимость диссертационной работы.

В первой главе традиционно представлен обзор литературы, в котором в полной мере отражены данные об эпидемиологии глиом головного мозга. Подробно описаны современные аспекты и принятые стратегии комбинированного их лечения. Подчеркнута приоритетная роль изучения молекулярно-генетических характеристик данного вида опухолей. Изложена роль микроРНК в патогенезе развития и диагностике глиом головного мозга. Достаточное количество проанализированных литературных источников демонстрирует широкий кругозор автора в исследуемой теме.

Раздел «Материалы и методы» посвящен характеристике обследуемых пациентов и описанию методов исследования. Раздел написан достаточно детально, отражает использование автором современных нейровизуализационных, молекулярно-генетических исследований, положенных в основу настоящей работы. Материалом изучения послужили микрообразцы супратенториальных глиом головного мозга различной степени злокачественности и

ческие погрешности носят в основном редакционный характер и не снижают значимости работы.

Работа безусловно новаторская, показывает новые подходы к диагностике глиом больших полушарий и заслуживает дискуссии по следующим вопросам.

1. Уточнить наполнение термина «онкомикроРНК» — это уже признанные онкогенные молекулы по мировым данным (если «да», то для каких еще опухолей) или автор выделил их на основании собственных исследований.
2. Что было первичным и что вторичным звеном в верификации степени злокачественности глиом – классические гистологические исследования, иммуногистохимия (ИГХ) и генетические маркеры или онкомикроРНК? То есть способна ли детекция микроРНК быть самостоятельным методом определения степени злокачественности глиом.
3. То же самое в отношении предикторов выживаемости – какая «инстанция» выше – ИГХ и признанные генетические маркеры или экспрессия онкомикроРНК?
4. Насколько доступна методика определения экспрессии онкогенных микроРНК для клинической практики?

#### **Содержание автореферата.**

Объем автореферата составляет 24 страницы, он имеет классическую структуру, содержание автореферата полностью отражает основные положения диссертации.

#### **6. Заключение.**

Таким образом, диссертационная работа Ступака Евгения Вячеславовича на тему «ОнкомикроРНК в диагностике и прогнозе у больных с супратенториальными глиомами головного мозга», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.18 – нейрохирургия, является законченной научно-исследовательской квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научно-

практической задачи: на основании клинических результатов комплексного лечения глиом головного мозга показана прогностическая значимость микроРНК в диагностике глиом головного мозга, степени их злокачественности и как потенциальных предикторов выживания больных, что имеет существенное значение для нейрохирургии. По своей актуальности, объему выполненных исследований, новизне и научно-практической значимости работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335, с изменениями в Постановлении Правительства РФ от 28.08.2017 г. № 1024, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.18 – нейрохирургия

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор

Главный научный сотрудник группы микронеурологии  
ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

Согласен на обработку моих персональных данных.

Кравец Леонид Яковлевич

Подпись доктора медицинских наук, профессора Кравца Леонида Яковлевича заверяю

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России,

Доктор биологических наук

Андрева Наталья Николаевна

18.11.2019

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения России.

603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского. д.10/1,

Тел/факс +7-831-439-09-43, [rector@nizhgma.ru](mailto:rector@nizhgma.ru)