

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель директора по научной
работе, и.о. директора ФГБУ
«ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна»

Минздрава России, Д.М.Н.

Кирилова И.А.



21 июня 2019 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Федерального государственного бюджетного учреждения
«Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и
ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Министерства здравоохранения
Российской Федерации**

Диссертация «ОнкомикроРНК в диагностике и прогнозе у больных с супратенториальными глиомами головного мозга» выполнена в отделеении нейрохирургии ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России.

Е.В. Ступак окончил Новосибирский Государственный университет в 2012 году и поступил в одноступенчатую интернатуру на базе ГКБ №25 по специальности «общая хирургия». После окончания интернатуры продолжил обучение в ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России в клинической ординатуре по специальности «нейрохирургия», которую закончил в 2015 году и был трудоустроен на должность младшего научного сотрудника в отделение нейрохирургии.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 33/33 выдана 22.04.2019 федеральным государственным бюджетным учреждением «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель – Рабинович Самуил Семенович, федеральное государственное бюджетное учреждение «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор.

Научный консультант – Титов Сергей Евгеньевич, федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения Российской академии наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики, кандидат биологических наук.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

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. Использование полученных данных уровня экспрессии микроРНК в тканях супратенториальных глиом позволяет прогнозировать течение заболевания и оптимизировать тактику лечения данной группы пациентов. Полученные результаты диссертационного исследования имеют существенное значение для нейрохирургии.

Актуальность. Диссертационное исследование Ступака Е.В. посвящено актуальной проблеме в нейрохирургии – диагностике и прогнозу заболеваний больших с супратенториальными глиомами головного мозга на основании изучения уровней экспрессии микроРНК при помощи ПЦР в реальном времени.

Среди всех первичных опухолей головного мозга наибольший удельный вес составляют глиомы, которые встречаются в 50-55 % случаев, из них более половины являются злокачественными. Среди всех эпителиально-клеточных внутримозговых опухолей наиболее агрессивным новообразованием является глиобластома. Больные, у которых диагностирована глиобластома, имеют в большинстве случаев фатальный летальный прогноз. Несмотря на комплексный подход в лечении данного вида новообразований, пациентам не только не удается сохранить, но и сколько-либо значительно продлить жизнь. Молекулярно-генетический профиль глиом головного мозга в настоящее время занимает важное место в классификации данной нозологии, поскольку гораздо лучше коррелирует с прогнозом и течением заболевания, чем существующая гистологическая характеристика. От вариабельности генетических характеристик зависит дальнейшее назначение адъювантных методов лечения. По мере накопления новых данных о биологических особенностях и генетическом профиле глиом головного мозга, имеющих доказанное влияние на прогноз заболевания, классификация будет пополняться и совершенствоваться. Одним из направлений ее совершенствования и, соответственно, оптимизации комбинированного лечения злокачественных интракраниальных глиом, является изучение роли микроРНК в патогенезе их развития. Последние исследования показали, что микроРНК не только ассоциированы с различными типами опухолей, но могут и сами выступать в роли онкогенов и супрессоров новообразований наряду с соматическими мутациями в генах, то есть быть первопричиной злокачественных превращений.

Личный вклад автора в получении научных результатов. Автором изучены отечественные и зарубежные публикации по исследуемой проблеме, опубликованные за последние 20 лет. Автор принимал участие в качестве ассистента в операциях у 80% от общего числа больных, отобранных для диссертационного исследования, самостоятельно осуществлял забор

Биоптаты опухолевой ткани и морфологически измененного мозга у 51 пациента; курировал прооперированных больных; сформировал базу данных оперируемых пациентов; самостоятельно освоил методику ШПР в реальном времени и определял уровни экспрессии исследуемых микроРНК; принимал участие в анализе полученных результатов, проводил статистическую обработку показателей экспрессии изучаемых микроРНК и участвовал в оформлении заявок на изобретение по теме научной работы; лично контролировал назначенную адъювантную терапию оперированных больных, изучал полученные результаты лечения.

Степень достоверности полученных результатов обоснована. Объем клинического материала представляется достаточным. В работе использована современная диагностическая, методическая, доказательная база, достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.

Научная новизна исследования.

Разработан оригинальный «Способ интраоперационного забора биоптата глиомы и морфологически измененной ткани головного мозга для молекулярно-генетических исследований», на который получен патент Российской Федерации № 0002651749.

Впервые на основе набора десяти микроРНК определен уникальный профиль для глиом головного мозга различной степени злокачественности и ткани неизмененного мозга. Доказано, 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 диагностировать глиомы разной степени злокачественности с большей диагностической точностью.

Технология NanoString позволила выделить 14 микроРНК (из 800), которые отличались достаточным уровнем экспрессии и разной экспрессией между глиомами grade I – IV. Дополнительными маркерами, позволяющими отличить быстро растущие злокачественные глиомы от медленно растущих опухолей, являются четыре микроРНК (-144, -182, -199b и -7).

Диагностическая панель, созданная на основе изучаемых микроРНК, позволила различать доброкачественные опухоли и злокачественные новообразования и разработать новый «Способ дифференциальной диагностики глиом головного мозга человека», на который получен патент Российской Федерации № 2583871.

Проведенный регрессионный анализ по методу Кокса выявил четыре микроРНК (-31, -21, -221 и -223), уровень экспрессии которых достоверно связан со сроками выживаемости пациентов. 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 г.

Практическая значимость исследования.

В нейрохирургической практике в ситуациях с неясной патоморфологической картиной опухоли результаты уровней экспрессии

отдельных микроРНК (-31, -124, -21, -221 и -223) могут использоваться в качестве маркеров в оценке степени злокачественности новообразования. Так же уровень экспрессии сразу нескольких микроРНК (-21, -221, -223, -125b, -191, -124) может быть применим при установлении степени злокачественности глиом головного мозга. Кроме этого, для дифференцировки между II и III, II и IV степенями ангиоэпендиомы глиом можно использовать еще четыре микроРНК: -144, -182, -199b и -7.

Повышенная экспрессия четырех микроРНК (-31, -21, -223 и -221) в тканях глиом головного мозга позволяет прогнозировать течение опухолевого процесса у больных с супратенториальными глиомами головного мозга и свидетельствует о его неблагоприятном прогнозе.

Специальность. Диссертационная работа Е.В. Ступака на тему «ОнкомикроРНК в диагностике и прогнозе у больных с супратенториальными глиомами головного мозга» соответствует специальности 14.01.18 – нейрохирургия.

Публикации. Результаты исследования с достаточной полнотой отражены в опубликованных работах автора. По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, из них 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, 3 статьи в журнале, включённом в международные библиографические и реферативные базы данных SCOPUS. Результаты диссертационной работы внедрены в научно-исследовательскую, клиническую и педагогическую практику ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России.

Диссертация Ступака Евгения Вячеславовича «ОнкомикроРНК в диагностике и прогнозе у больных с супратенториальными глиомами головного мозга» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.18 – нейрохирургия.

Заключение принято на заседании Ученого совета ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России.

Присутствовало на заседании 17 членов Ученого совета. Результаты голосования: «за» – 17, «против» – нет, «воздержались» – нет, протокол № 8 от 21 июня 2019 г.

Председатель Ученого совета, Д.М.Н.

Кирилова И.А.

Ученый секретарь, К.М.Н.

Гусев А.Ф.

21 июня 2019 г.

