

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы 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.

Актуальность диссертационной работы Е.В. Ступака очевидна и обусловлена высокой медико-социальной значимостью проблемы лечения глиом головного мозга в нейрохирургической практике, которые имеют наибольший удельный вес (50- 55 % случаев) среди первичных внутримозговых опухолей. Наиболее агрессивным новообразованием является глиобластома. Несмотря на комплексный подход в лечении данного вида новообразований, продолжительность жизни по данным литературы этих пациентов остается на протяжении последних десятилетий по-прежнему низкой. 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. По литературным данным одним из перспективных направлений исследования молекулярно-генетических показателей глиом головного мозга является изучение роли микроРНК в патогенезе их развития.

Научная новизна работы Е.В. Ступака заключается в том, что автором разработан оригинальный «Способ интраоперационного забора биоптата глиомы и морфологически неизменной ткани головного мозга для молекулярно-генетических исследований», на который получен патент Российской Федерации № 0002651749. Впервые на основе набора 10-и микроРНК определен уникальный профиль для глиом головного мозга различной степени злокачественности и ткани неизменного мозга.

В двух случаях онкогенных микроРНК: микроРНК-221 и микроРНК-21 и в трех случаях онкосупрессорных микроРНК: микроРНК-31, микроРНК-124 и микроРНК-223 наблюдались наиболее ярко выраженные различия между опухолевой и прилежащей морфологически неизменной тканями головного мозга человека. Для глиом разной степени злокачественности головного мозга с учетом степени их злокачественности были выявлены специфические профили экспрессии микроРНК. 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.

Детекцией микроРНК с помощью технологии NanoString установлено, что в тканях глиом различной степени злокачественности (grade II и grade III, grade II и grade IV) имеется достоверное увеличение уровня экспрессии микроРНК-199b. Напротив, уровень экспрессии микроРНК-144 и микроРНК-182 являлся сниженным. Также выявлено достоверное 10-кратное повышение показателей экспрессии микроРНК-7 между опухолями grade II и grade IV. Для различия между II и III, II и IV степенями анаплазии глиом наиболее подходящими оказались четыре микроРНК: -144, -182, -199b и -7. Полученные достоверно дифференцируемые различия показателей экспрессии этих четырех микроРНК в данных типах глиом могут являться дополнительными маркерами, позволяющими отличить быстро растущие злокачественные глиомы (grade III и grade IV) от медленно растущих опухолей (grade II) и своевременно назначить адекватное лечение.

Диагностическая панель, созданная на основе изучаемых микроРНК, позволила различать доброкачественные опухоли и злокачественные новообразования и разработать новый «Способ дифференциальной диагностики глиом головного мозга человек», 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. Впервые показано, что такие факторы, как повышенная экспрессия микроРНК-31, микроРНК-21, микроРНК-223 и микроРНК-221, отсутствие в комплексном лечении химио- и лучевой терапии и возраст старше 48 лет, достоверно коррелировали с резким снижением выживаемости пациентов, что позволяет использовать эти микроРНК в качестве прогностических маркеров выживания больных с супратенториальными глиомами головного мозга. 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.

Практическая значимость исследования состоит в том, что, наряду с клиническими гистологическими предикторами злокачественности супратенториальных глиом выявлены специфические профили экспрессии микроРНК, что позволяет быстро и точно установить тип опухоли и, соответственно, своевременно и адекватно назначить дальнейшее лечение. 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 анаплазии глиом

можно использовать еще четыре микроРНК: -144, -182, -199b и -7. Они могут являться дополнительными маркерами, позволяющими отличить быстро растущие злокачественные глиомы от медленно растущих опухолей. Вышеперечисленные микроРНК-маркеры оптимизируют и упрощают диагностику глиом головного мозга. 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. Данные о показателях экспрессии этих четырех микроРНК могут помочь клиницистам выявить пациентов, относящихся к группе высокого риска, и назначить им курс более эффективной адъювантной терапии в дополнение к стандартному протоколу лечения.

Практические рекомендации могут использоваться в образовательном процессе подготовки врачей-нейрохирургов и позволяют рекомендовать их к применению в клинической практике специализированных нейрохирургических центров и отделений.

Достоверность и обоснованность научных результатов, положений и выводов подтверждается репрезентативной выборкой, продуманным дизайном исследования, адекватным клиническим и инструментальным обследованием пациентов, использованием современных методов исследований и грамотной статистической обработкой полученного материала.

Автореферат написан в классическом стиле, хорошо проиллюстрирован рисунками и таблицами. Ознакомление с авторефератом показывает, что работа продумана и логично построена. Цель и задачи сформулированы грамотно, выводы и практические рекомендации полностью основаны на результатах проведенного исследования и решают поставленные задачи. Результаты работы изложены в 17 публикациях (из них 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, 3 статьи в журналах, включённых в международные библиографические и реферативные базы данных SCOPUS) и широко обсуждены на отечественных и международных конференциях.

Выводы и рекомендации могут использоваться в практике нейрохирургических отделений и быть полезными в образовательном процессе при подготовке врачей по специальности нейрохирургия. Принципиальных замечаний к работе нет.

Диссертационная работа Ступака Евгения Вячеславовича «ОнкомикроРНК в диагностике и прогнозе у больных с супратенториальными глиомами головного мозга» является законченным научным трудом, в котором разработаны теоретические и практические положения, совокупность которых можно квалифицировать, как решение актуальной для нейрохирургии задачи по диагностике, лечению и прогнозе больных с супратенториальными глиомами головного мозга.

По актуальности, новизне и научно-практической значимости работа полностью соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении учёных степеней, утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 30.07.2014 №723, от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 N 650, от 28.08.2017 N 1024), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор Ступак Евгений Вячеславович заслуживает присуждения искомой степени по специальностям 14.01.18 – нейрохирургия.

Доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой нервных болезней  
и нейрохирургии им. Ю.С. Мартынова  
Медицинского института федерального  
государственного автономного образовательного  
учреждения высшего образования «Российский  
университет дружбы народов»  
специальность 14.00.28 – нейрохирургия  
«\_\_» \_\_\_\_\_ 201\_\_ г.

Чмутин Геннадий Егорович

Подпись профессора, д.м.н. Г.Е. Чмутина заверяю:  
Ученый секретарь Ученого совета  
Медицинского института  
ФГАОУ ВО «Российский  
университет дружбы народов»  
к.фарм.н., доцент



Т.В. Максимова

Адрес учреждения:  
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6  
тел.: 8-916-221-82-08  
e-mail: neuro2009@yandex.ru