

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации 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

Хирургическое лечение глиом головного мозга по-прежнему остается одной из актуальных проблем нейрохирургии. Она обусловлена наибольшим удельным весом (50-55% наблюдений) глиом среди первичных внутримозговых опухолей. Несмотря на комплексный подход в лечении этих новообразований, особенно высоко злокачественных глиобластом, до сих пор не удается повысить продолжительность жизни пациентов. В настоящее время молекулярно-генетический профиль глиом головного мозга занимает важное место в классификационной схеме новообразований, поскольку гораздо лучше коррелирует с прогнозом и течением заболевания, чем существующая гистологическая характеристика. От variability 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 совершенствоваться. Одним из направлений такого совершенствования и оптимизации методов комбинированного лечения злокачественных внутричерепных 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 трансформаций.

Диссертационная работа Е.В. Ступака посвящена актуальной задаче современной нейрохирургии – интегративной оценке клинических, гистологических и молекулярно-генетических показателей у пациентов с супратенториальными глиомами. Целью исследования явилась разработка методов использования микроРНК в качестве биомаркеров степени злокачественности опухоли и предикторов выживания пациентов.

Для получения новых клинических данных соискатель проанализировал возраст пациентов, их функциональное состояние по шкале Карновского, степень радикальности выполненного хирургического вмешательства, морфологическую принадлежность опухоли, степень ее злокачественности, вид комплексного лечения, выживаемость пациентов и провел определение профилей экспрессии десяти микроРНК.

Научная новизна исследования 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 десяти микроРНК определен уникальный профиль глиом головного мозга различной степени злокачественности и ткани неизмененного 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. Впервые 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, -21, -223 и -221, отсутствие в комплексном лечении химио- и лучевой терапии и возраст старше 48 лет, достоверно коррелировали с резким снижением выживаемости пациентов, что позволило использовать эти микроРНК в качестве прогностических маркеров выживания больных с супратенториальными глиомами головного мозга. На основании полученных результатов оформлена заявка на 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 работы заключается в том, что в совокупности с клиническими гистологическими предикторами злокачественности супратенториальных глиом выявлены специфические профили экспрессии микроРНК. Это позволило быстро и точно устанавливать тип опухоли и своевременно и адекватно назначить дальнейшее лечение. В практической нейрохирургии в случаях с неясной патоморфологической картиной опухоли результаты уровней экспрессии отдельных микроРНК (-31, -124, -21, -221 и -223) или уровень экспрессии одновременно нескольких микроРНК (-21, -221, -223, -125b, -191, -124) могут использоваться в качестве маркеров в оценке степени злокачественности новообразования. Для дифференцировки между II и III, II и IV степенями анаплазии глиом можно использовать еще четыре микроРНК: -144, -182, -199b и -7, которые являются дополнительными маркерами, позволяющими отличить быстро растущие злокачественные глиомы от медленно растущих опухолей. Вышеперечисленные микроРНК-маркеры оптимизируют диагностику глиом головного мозга. Повышенная экспрессия четырех микроРНК (-31, -21, -223 и -221) в тканях глиом головного мозга позволяет прогнозировать течение опухолевого процесса и свидетельствовать о его неблагоприятном прогнозе.

Достаточный объем клинической выборки (118 наблюдений), тщательный отбор пациентов, качественное современное клиническое обследование, а также использование современных методов молекулярной диагностики и адекватная статистическая обработка полученного материала позволяют сделать заключение о высокой достоверности и обоснованности научных результатов и изложенных выводов диссертации. Выводы логически подтверждают достижение цели исследования и решение поставленных в работе задач. Принципиальных замечаний к автореферату диссертации нет.

Результаты диссертации изложены в 17 публикациях, в том числе 4 статьях в журналах из перечня ВАК, 3 статьях в журнале, включённом в международные библиографические и реферативные базы данных SCOPUS. По материалам диссертации автором сделаны доклады на ряде международных и российских научных конференций.

Диссертационная работа Ступака Евгения Вячеславовича «ОнкомикроРНК в диагностике и прогнозе у больных с супратенториальными глиомами головного мозга» является законченным научным трудом, в котором представлено новое решение актуальной для нейрохирургии задачи по диагностике, лечению и прогнозированию исходов у больных с супратенториальными глиомами головного мозга.

По актуальности, новизне и научно-практической значимости диссертация Ступака Евгения Вячеславовича «ОнкомикроРНК в диагностике и прогнозе у больных с супратенториальными глиомами головного мозга» полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке

присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 года, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени по специальностям 14.01.18 – нейрохирургия.

Заместитель директора по научной работе
Государственного учреждения «Республиканский
научно-практический центр неврологии и
нейрохирургии» Министерства здравоохранения
Республики Беларусь, член-корр. НАН Беларуси,
доктор медицинских наук, профессор

Телефон: +375(29)646-40-70;
e-mail: yuri_shanko@hotmail.com


Шанько Ю.Г.

Шанько Ю.Г.
Подпись **ЗАВЕРЯЮ**
Заведующий кадровым сектором
Александр Ч.В. Жилицкий
"15" "11" 2019 г.

