

Отзыв

на автореферат диссертационной работы Ступака Е.В. «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.

Диссертационная работа Е.В.Ступака посвящена интегративной оценке клинических, гистологических и молекулярно-генетических показателей у больных супратенториальными глиомами с целью использования микро-РНК в качестве биомаркеров степени злокачественности опухоли и предикторов выживания.

Актуальность исследования обусловлена наибольшим удельным весом (50 - 55 % случаев) глиом среди первичных внутримозговых опухолей, наиболее агрессивным из которых является глиобластома с фатальным в большинстве. Однако, несмотря на комплексный подход в лечении данного вида новообразований, пациентам не удается существенно увеличить продолжительность их жизни. В последние годы доказано, что молекулярно-генетический профиль глиом головного мозга занимает важное место в классификации данной нозологии, поскольку гораздо лучше коррелирует с прогнозом и течением заболевания, чем существующая гистологическая характеристика. От его вариабельности зависит дальнейшее назначение адьювантных методов лечения. По мере накопления новых данных о биологических особенностях и генетическом профиле глиом головного мозга и доказанном его влиянии на прогноз заболевания, классификация продолжает совершенствоваться. Одним из направлений ее совершенствования является изучение роли микроРНК в патогенезе развития злокачественных глиом. Последними работами доказано, 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.

Работа Е.В. Ступака показывает роль онкомикроРНК в диагностике и прогнозе течения заболевания у больных с супратенториальными глиомами головного и дает

нам объективное представление о специфическом профиле микроРНК в глиомах разной степени злокачественности и морфологически внешне неизменной ткани головного мозга, позволяющим дифференцировать глиомы разной степени анаплазии по исследованию уровней экспрессии микроРНК в тканях глиом в сопоставлении с клиническими, морфологическими данными. Этим и определена актуальность настоящей работы не только в прикладном, но и фундаментальном аспекте.

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сделанные автором, обоснованы достаточном объеме выборки, адекватном обследовании пациентов, использовании информативных и соответствующих поставленной цели методов статистического анализа. Четкая формулировка цели и задач исследования, а также продуманный дизайн работы показывают методическую подготовленность автора.

Научная новизна диссертационного исследования Е.В.Ступака заключается в разработке автором оригинального «Способа 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 аноплазии глиом наиболее подходящими оказались четыре микроРНК: -144, -182, -199b и -7. 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 получить патент Российской Федерации № 2583871 «Способ дифференциальной диагностики глиом головного мозга человека». 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 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 выявлении специфических профилей экспрессии микроРНК, наряду с клиническими гистологическими предикторами злокачественности супратенториальных глиом, которые позволяют

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, позволяют прогнозировать течение опухолевого процесса. Кроме этого, для дифференцировки между II и III, II и IV степенями анаплазии глиом можно использовать еще четыре микроРНК: -144, -182, -199b и -7, которые как дополнительные маркеры, позволяют отличить быстро растущие злокачественные глиомы от медленно растущих опухолей и свидетельствует об их неблагоприятном прогнозе. Вышеперечисленные микроРНК-маркеры оптимизируют и упрощают диагностику глиом головного мозга и могут помочь клиницистам выявить пациентов группы высокого риска, и назначить им курс более эффективной адъювантной терапии в дополнение к стандартному протоколу лечения.

Научные положения и практические рекомендации, изложенные в диссертации, могут быть рекомендованы к внедрению в образовательный процесс подготовки врачей по специальности нейрохирургия и использованию в клинической практике нейрохирургических отделений.

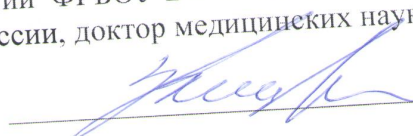
Автореферат написан хорошим языком, его оформление не вызывает нареканий. Результаты диссертации доложены на международных и российских конференциях, изложены в 17 опубликованных работах (в том числе четырех статьях в журналах, рекомендованных ВАК, и трех статьях в журналах, включённом в международные библиографические и реферативные базы данных SCOPUS). Выводы отражают цель исследования и поставленные задачи.

Судя по автореферату, диссертационная работа Ступака Евгения Вячеславовича «ОнкомикроРНК в диагностике и прогнозе у больных с супратенториальными глиомами головного мозга» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.18 - нейрохирургия соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Р. Ф. от 24.09.2013 г. №842 (в редакции

Постановления Правительства Российской Федерации от 01.10.2018г. №1168),
предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук, соответствует специальности 14.01.18 – нейрохирургия, а ее автор достоин
присуждения искомой степени кандидата медицинских наук.

Заведующий кафедрой нервных болезней
и нейрохирургии ФГБОУ ВО «РостГМУ»
Минздрава России, доктор медицинских наук,

профессор



Балязин Виктор Александрович

Подпись Балязина В.А. заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета ФГБОУ

ВО «РостГМУ» Минздрава России,

д.м.н., доцент

23 октября 2019



Н. Г. Сапронова

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Ростовский государственный
медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации (ФГБОУ

ВО «РостГМУ» Минздрава России
344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29
Тел.: +7(863) 201-44-59
E—mail: balyazin.victor@yandex.ru