

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.

Актуальность настоящего исследования обусловлена высокой распространенностью данной патологии, неудовлетворительными результатами комплексного лечения злокачественных супратенториальных глиом.

Работа Е.В Ступака характеризуется достаточным объемом исследуемой выборки, современными клиническими и высокотехнологичными методами обследования пациентов и статистической обработки полученных данных, что подтверждает достоверность и объективность полученных результатов.

Научная новизна диссертационного исследования 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 заключается 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 отделений.

Результаты диссертационной работы и полученные выводы логично вытекают из цели и задач, которые сформулированы четко и лаконично. Автореферат написан хорошим языком, легко читается.

Результаты исследования изложены в 17 опубликованных работах (в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, и 3 статьи в журнале, включённом в международные библиографические и реферативные базы данных SCOPUS), неоднократно доложены на российских и международных конференциях. 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 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.

Заведующий кафедрой нервных болезней
и нейрохирургии с курсом нервных болезней
и нейрохирургии ФПК и ППС
ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России
доктор медицинских наук
(специальность «нейрохирургия»),
профессор
350063 г. Краснодар, ул. Седина, д.4
Телефон: +7(861)268-36-84
e-mail: corpus@ksma.ru

 Музлаев Г.Г.

Подпись профессора Музлаева Г.Г., заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета
ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России
доктор философских наук, профессор



 Ковелина Т.А.

« 21 » октября 2019г.