

## ОТЗЫВ

**Доктора медицинских наук (специальность 14.01.18– нейрохирургия) профессора, начальника научно-исследовательского отделения нейрохирургии Федерального государственного бюджетного учреждения “Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л.Цивьяна” Министерства здравоохранения Российской Федерации на автореферат диссертационной работы МАЦКО Марины Витальевны «Молекулярно-генетическая характеристика нейроэпителиальных опухолей головного мозга и её клиническое значение» представленной на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.**

**Актуальность темы исследования.** Диссертационная работа М.В.Мацко посвящена одной из актуальных проблем нейрохирургии: лечению больных с нейроэпителиальными опухолями головного мозга на основе углубленной молекулярно-генетической характеристики данных новообразований.

Актуальность исследования обусловлена наибольшим удельным весом (50 - 55 % случаев) глиом среди первичных внутримозговых опухолей. 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 адьювантных методов лечения. Одним из направлений ее совершенствования и,

соответственно, оптимизации комбинированного лечения злокачественных интракраниальных глиом является углубленное изучение их молекулярно-генетических характеристик.

Результаты работы основаны на проспективном исследовании, в которое вошли 277 больных с нейроэпителиальными опухолями супратенториальной локализации в возрасте старше 18 лет.

**Научная новизна** работы М.В.Мацко заключается в том, что:

автором впервые в мире в редких нейроэпителиальных опухолях: нейробластоме, ганглионейробластоме, ганглиоглиоме, анапластической ганглиоглиоме выявлено наличие мутаций в генах IDH1 и IDH2 и дана оценка их клинического значения;

впервые в мире проведен сравнительный молекулярно-генетический анализ образцов опухоли, представленных материалами от обеих операций, при злокачественной трансформации диффузной астроцитомы и олигодендроглиомы в анапластическую астроцитому или анапластическую олигодендроглиому и вторичную глиобластому, а также трансформации анапластической астроцитомы и анапластической олигодендроглиомы во вторичную глиобластому;

впервые в мире у больных с диффузной астроцитомой определены молекулярно-генетические факторы, которые достоверно влияют на скорость рецидива со злокачественной трансформацией;

впервые в мире в эмбриональных опухолях ЦНС, основываясь на экспрессии мРНК генов ERCC1 и MGMT, изучена чувствительность к препаратам платины, выявленной в нейробластоме и ганглионейробластоме в 53% и в 27% случаев и препаратам алкильной группы, обнаруженной в 60% и в 40% случаев соответственно;

впервые в России в нейроэпителиальных опухолях определены уровни экспрессии генов  $\beta$ III-тубулин, TP, ERCC1, VEGF, TOP2A;

впервые в России разработан алгоритм индивидуализированной терапии нейроэпителиальных опухолей в зависимости от их молекулярно-генетического «портрета»;

впервые в России у больных с первичной глиобластомой проведен сравнительный анализ молекулярно-генетических характеристик материала от первой и повторной операций в связи с рецидивом заболевания после ЛТ и ХТ с оценкой целесообразности назначения темозоломида во второй линии терапии;

впервые в России у пациентов с диффузной астроцитомой, анапластической астроцитомой и первичной глиобластомой изучена внутриопухолевая морфологическая и молекулярно-генетическая гетерогенность с оценкой уровней экспрессии мРНК генов MGMT, ERCC1, PDGFR- $\alpha$ , VEGF, TOP2A, C-kit и мутаций в генах IDH1/2 в каждом фрагменте опухолевой ткани.

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

**Практическая значимость работы.** Выбор терапевтической тактики у пациентов с нейроэпителиальными опухолями головного мозга должен основываться на данных молекулярно-генетического исследования. Индивидуализированный подход в лечении нейроэпителиальных опухолей на основе молекулярно-генетических маркеров обеспечивает увеличение медианы безрецидивной и общей продолжительности жизни в 1,8-3,5 раза по сравнению со стандартным подходом.

Результаты работы внедрены и используются в практической и научно-исследовательской работе «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

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 71 печатной работе: 60 – в отечественной и 11 – в зарубежной печати, в том числе 6 глав в монографиях и руководствах (одна из них в издательстве Springer). 15 публикаций напечатано в журналах, реферируемых ВАК, из них 6 работ опубликовано в журналах, входящих в базу данных Scopus и широко обсуждены на отечественных и международных конференциях.

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

**Заключение.** Диссертационная работа МАЦКО Марины Витальевны «Молекулярно-генетическая характеристика нейроэпителиальных опухолей головного мозга и её клиническое значение» представленной на соискание учёной степени доктора медицинских наук является законченным научным трудом, в котором разработаны теоретические и практические положения, совокупность которых можно квалифицировать, как решение значимой для нейрохирургии проблемы по диагностике, лечению и прогнозу больных с нейроэпителиальными опухолями 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 доктора наук, а

её автор заслуживает присуждения искомой степени по специальностям  
14.01.12 – онкология.

Доктор медицинских наук, профессор, начальник научно-исследовательского отделения нейрохирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л.Цивьяна» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Специальность 14.01.18 - нейрохирургия.

г. Новосибирск, ул. Фрунзе, 17., тел. 8(383) 224-47-13.

Электронный адрес: [VStupak@niito.ru](mailto:VStupak@niito.ru)

В.В.Ступак

Подпись и ученую степень д.м.н. проф. В.В.Ступака заверяю:  
ученый секретарь «Новосибирского НИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава  
России, кандидат медицинских наук

А.Ф.Гусев

«20» февраля 2020 г.

Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных  
В.В.Ступак

доктор медицинских наук, профессор

