

## **ОТЗЫВ**

**руководителя Республиканского центра детской нейрохирургии (на функциональной основе), главного внештатного специалиста по детской нейрохирургии Минздрава, заведующего нейрохирургическим отделением №3 (для детей) РНПЦ неврологии и нейрохирургии, к.м.н. Талабаева Михаила Владимировича на автореферат диссертации Михалевской Таисии Михайловны «Суррогатные молекулярные маркеры как факторы прогноза глиальных и глионейрональных опухолей у детей» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология**

Глиальные и глионейрональные опухоли составляют наиболее распространенную группу первичных опухолей головного мозга у детей. В последнее время в лечении глиальных опухолей отмечен определенный прогресс, связанный как с развитием новых диагностических методик, так и с совершенствованием хирургической техники, появлением новых методов адъювантной терапии. Тем не менее, проблема глиальных опухолей у детей остается далекой от окончательного решения. В настоящее время перспективными являются исследования, направленные на изучение влияния молекулярно-генетических биомаркеров на прогноз и тактику лечения пациентов с глиомами.

Диссертантом была поставлена задача улучшить диагностику указанной группы пациентов путем изучения совместного влияния молекулярно-генетических, иммуногистохимических особенностей опухоли и наиболее значимых клинических характеристик на бессобытийную выживаемость. В ходе исследования диссертантом применен метод определения молекулярной подписи, включающей определения суррогатных молекулярных маркеров BRAF V600E, p53, ATRX, IDH1 R132H, H3K27me3 и статуса генов CDKN2A, FGFR2,

BRAF, MYB, 1p/19q, NTRK1/2/3, ROS1, ALK методом FISH. Применение молекулярной подписи позволило выделить несколько молекулярных подгрупп среди диффузных глиом у детей, обладающих уникальными гистологическими и иммунофенотипическими характеристиками и независимым влиянием на прогноз. В дополнении к достаточно хорошо изученным группам «H3K27mut», «RTK», «GNT fBRAF/1pdel», «BRAFmut/FGFR2» и «MYB» были выявлены и описаны подгруппы с агрессивным поведением – «ALT», «BRAFmut-PXA».

Автором отдельно проанализированы факторы, влияющие на риск развития рецидива пилоцитарных астроцитом. На длительность безрецидивного периода в значительной степени влиял объем хирургического исследования и наличие одного или двух биомаркеров BRAFV600E и делеции гена CDKN2A. При чем наличие биомаркеров способствовало формированию опухоли с «особым» фенотипом, характеризующимся смешанным паттерном строения, диффузным ростом по периферии опухоли, наличием признаков анаплазии, множественностью очагов поражения.

Полученные результаты исследования позволили автору разработать диагностические алгоритмы определения прогноза в случае диффузных глиальных и глионейрональных опухолей и в случае ограниченных глиальных опухолей у детей.

Одними из самых частых осложнений глиальных опухолей у детей являются внутриопухолевые кровоизлияния и геморрагические инфаркты. А наиболее частыми отдаленными последствиями лечения – демиелинизирующие заболевания и неврологический дефицит, вызванные ишемическим поражением ткани мозга. Задачей диссертационного исследования была оценка частоты сосудистых осложнений в перитуморозной ткани и выявление гистологических и

молекулярно-генетических характеристик опухоли, влияющих на возникновение сосудистых поражений. В своей работе автор, применив иммуногистохимический метод с широкой панелью антител и цитогенетический метод с определением суррогатной молекулярной подписи, демонстрирует, что выделенные на основании молекулярной подписи подгруппах глиальных детских опухолей «BRAFmut/FGFR2» и «RTK» отличаются наибольшими значениями микроваскулярной плотности и микроваскулярной площади и для них характерно частое развитие внутриопухолевых кровоизлияний и геморрагических некрозов. Полученные данные могут быть в дальнейшем использованы при планировании хирургического лечения и проведении профилактических мероприятий.

Интересной представляется установленная закономерность в виде статистически достоверной зависимости между появлением кортикальных микроинфарктов и лейкоареоза и принадлежностью опухоли к «BRAFmut/FGFR2» и «IDH1mut» молекулярным подгруппам, что также может быть использовано клиницистами в своей практике.

Результаты диссертационной работы обладают высоким уровнем научной и практической значимости. Не вызывает сомнения достоверность полученных результатов. Выводы и рекомендации логично вытекают из сути проведенного исследования. Автореферат и опубликованные работы полностью отражают основные положения диссертации. Принципиальных замечаний по автореферату нет.

Анализ структуры, содержания и оформления автореферата позволяет сделать заключение, что диссертация Михалевской Т.М. на тему «Суррогатные молекулярные маркеры как факторы прогноза глиальных и глионейрональных опухолей у детей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является

законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение важной проблемы диагностики и определения прогноза развития рецидива, прогрессии глиальных опухолей головного мозга у детей, что соответствует всем требованиям пунктов 20 и 21 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий», предъявляемых к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

17.04.2023г.

М.В. Талабаев



Талабаев М.В. Талабаев  
учено-исследователь  
Заведующий отделением по  
патологии опухолей, Алматы, РК.

18.04.2023 Подписан отзыв на автореферат.  
Ученый секретарь *Уч* - Н.А. Арменко

08 05 2023

С отзывом ознакомлен  
д-р Александров В.А.