

ОТЗЫВ

*кандидата медицинских наук, доцента,
заведующего кафедрой патологической анатомии учреждения
образования «Белорусский государственный медицинский университет»
Летковской Татьяны Анатольевны*

**на автореферат диссертации
Михалевской Таисии Михайловны
«Суррогатные молекулярные маркеры как факторы прогноза глиальных
и глионейрональных опухолей у детей»,
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.12 – онкология**

Диссертационная работа Михалевской Таисии Михайловны «Суррогатные молекулярные маркеры как факторы прогноза глиальных и глионейрональных опухолей у детей» представляет собой законченный научный труд, посвященный совершенствованию диагностики и прогнозирования течения нейроэпителиальных опухолей у детей на основе использования молекулярных биомаркеров.

Актуальность поставленных задач не вызывает сомнения и подтверждается целым рядом факторов. Опухоли головного и спинного мозга являются вторыми по частоте онкологическими заболеваниями у детей (после лейкемии) и на их долю приходится примерно 1 из 4 случаев рака у детей. Кодирование и классификация опухолей ЦНС изменялись и обновлялись на протяжении многих лет, отражая открытие новых механизмов роста и прогрессии данных неоплазий. За последнее десятилетие было проведено множество исследований, изучающих молекулярный ландшафт различных опухолей ЦНС и, соответственно, поддерживающих стратегии таргетной терапии. Эти обновления освещены в пятом издании классификации опухолей ЦНС ВОЗ 2021 г. Вместе с тем, проблема установления нозологической формы и биологического потенциала опухолей головного мозга у детей все еще далека от решения. Недавний всплеск молекулярной информации об опухолях ЦНС показал, что молекулярный профиль опухоли часто может превосходить гистопатологию и визуализацию в качестве инструмента прогнозирования, который используется для адаптации подходов к лечению. Вышесказанное указывает, что диссертационное исследование Михалевской Т.М. отвечает современным запросам нейроонкологии.

Выбранный автором дизайн исследования отвечает современным и мировым требованиям, предъявляемым к научным трудам. Соответствующие методы статистического анализа позволили получить достоверные и научно обоснованные результаты. Диссертационная работа Михалевской Т.М. базируется на достаточном материале и включает анализ гистологических препаратов и клинических данных 175 пациентов в возрасте до 18 лет с опухолями мозга. Исследование включает изучение методами FISH или

иммуногистохимии статуса гена CDKN2A, определение мутации BRAF V600E, оценку экспрессии линия-специфичных антигенов GFAP, OLIG2, CD34, суррогатных маркеров IDHR 132H, ATRX, p53, H3K27me3, BRAF V600E, а также определение цитологических aberrаций – делеции CDKN2A, 1p/19q, перестроек FGFR2, BRAF, NTRK1/2/3, ROS1, ALK. Достоверность данных, содержащихся в выводах и положениях, выносимых на защиту, не вызывает сомнений. Выводы соответствуют цели и задачам исследования и логично вытекают из полученных результатов. Рекомендации по практическому использованию результатов конкретны и основаны на полученных результатах.

Основное содержание, все выводы диссертации и положения, выносимые на защиту, достаточно полно отражены в 4 статьях, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, в 7 публикациях в материалах научных конференций, съездов и конгрессов, в 1 инструкции по применению, утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь, что свидетельствует о признании полученных диссертантом результатов.

Научная значимость диссертационного исследования Михалевской Т.М. заключается, в разработке метода определения прогноза течения ограниченных глиом на основе выявления экспрессии суррогатного маркера BRAF V600E и статуса гена CDKN2A; в выделении дополнительных групп пациентов детского возраста с диффузными глиальными и глионейрональными опухолями с неблагоприятным течением заболевания и молекулярными подписями «BRAFmut-PXA» и «ALT»; в установлении роли альтераций генов IDH1, FGFR2, BRAF и семейства RTK на неоваскуляризацию ткани опухоли и риск внутриопухолевого кровотечения.

Внедрение разработанного автором метода определения вероятности прогрессирования нейроэпителиальных опухолей головного мозга у детей несомненно позволит улучшить результаты лечения пациентов с данной патологией. Ценность разработанного метода также заключается в возможности его использования для прогнозирования высокого риска развития сосудистых нарушений у детей с опухолями мозга.

Диссертационная работа Михалевской Таисии Михайловны «Суррогатные молекулярные маркеры как факторы прогноза глиальных и глионейрональных опухолей у детей» является законченной, выполненной самостоятельно на высоком научном и методическом уровне. В ней содержатся принципиально новые, научно обоснованные результаты, посвященные дальнейшему развитию актуального научного направления. Результаты работы признаны научным сообществом патологоанатомов, имеют практическое, экономическое и социальное значение. Диссертационная работа Михалевской Т.М. полностью соответствует требованиям, предъявляемым ВАК к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Замечаний по автореферату нет.

В соответствии с требованиями п.п. 19, 20 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь»

Михалевской Таисии Михайловне может быть присуждена ученая степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология за:

– доказательство для нетотально удаленных ограниченных глиальных опухолей у детей в качестве прогностически неблагоприятных факторов в отношении бессобытийной выживаемости мутации гена BRAF V600E и/или делеции гена CDKN2A;

– установление неблагоприятного течения у детей диффузных глиальных и глионейрональных опухолей с молекулярными подписями «BRAFmut-PXA» и «ALT»;

– разработку алгоритма оценки высокого риска развития сосудистых поражений при диффузных глиальных и глионейрональных опухолях педиатрического типа на основе определения альтераций RTK, FGFR2, BRAFmut и IDH1mut.

Кандидат медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой патологической анатомии
учреждения образования «Белорусский
государственный медицинский университет»

Летковская Т.А.

Летковская Т.А.
Подпись _____ заверяю
Начальник отдела кадров
Белорусского государственного
медицинского университета