

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента, заведующего отделом разработки клеточных препаратов Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства, Баклаушева Владимира Павловича на диссертационную работу Регентовой Ольги Сергеевны на тему: «Роль и место молекулярно-биологических и радиогеномных методов в определении тактики лечения и прогнозировании его результатов при диффузных срединных глиомах головного мозга у детей и взрослых.», представленную на соискание степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6 Онкология, лучевая терапия

Актуальность работы

Диссертационная работа О.В. Регентовой посвящена актуальной проблеме минимально-инвазивных методов определения молекулярно-генетического статуса злокачественных глиом высокой степени злокачественности (ГВСЗ) головного мозга, в том числе диффузных срединных глиом. Диффузные срединные глиомы (ДСГ) головного мозга составляют около 20% от всех новообразований центральной нервной системы (ЦНС) у детей, лечение которых остается актуальной проблемой в практическом здравоохранении. На сегодняшний день лучевая терапия является единственно возможной терапевтической опцией, способной ненадолго приостановить рост и улучшить общую выживаемость данной категории больных.

В современной онкологии гистологическое и молекулярно-генетическое исследования опухолевого материала играют решающую роль в определении тактики лечения и выборе лекарственной терапии; что касается ДСГ, то получение материала не всегда возможно из-за локализации опухоли, а отдаленные последствия таких вмешательств весьма противоречивы и требуют изучения и наблюдения. Поэтому необходимость поиска альтернативных методов получения материала для молекулярно-генетического исследования не вызывает сомнения и определяет актуальность диссертационного исследования Регентовой Ольги Сергеевны.

Научная новизна исследования

Научная новизна данной диссертационной работы не вызывает сомнения, поскольку автором впервые было проведено исследование частоты выявляемости и относительной концентрации свободно циркулирующей опухолевой ДНК мутантных форм и «дикого типа» генов IDH1, IDH2, H3F3A, BRAF в ликворе и

плазме периферической крови пациентов с ДСГ методом цифровой капельной ПЦР (цкПЦР), и доказана сопоставимость результатов выявляемости мутантных форм циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК) вышеуказанных генов в крови, ликворе и опухолевой ткани. Данный метод может быть внедрен в повседневную клиническую практику в качестве альтернативы биопсии у пациентов с ДСГ.

Следует отметить, что автором была также впервые проанализирована динамика изменений относительной концентрации цоДНК в процессе химиолучевого лечения и определена значимость изменений относительной концентрации специфичных для глиальных опухолей молекулярно-генетических маркеров для прогноза течения заболевания.

Важнейшим результатом исследования является предложенный автором алгоритм обследования и мониторинга результатов лечения пациентов с ДСГ, учитывающий результаты изучения молекулярно-генетического профиля цоДНК в периферической крови и ликворе, во взаимосвязи с течением заболевания, и данные радиогеномического анализа МРТ-изображений головного мозга. Разработанный алгоритм может помочь оптимизировать диагностику и тактику лечения пациентов в российских медицинских профильных учреждениях.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов

По результатам диссертационного исследования Регентовой Ольги Сергеевны доказано, что пациентам с ДСГ головного мозга до начала радиотерапевтического лечения показано молекулярно-генетическое исследование плазмы периферической крови и люмбального ликвора методом цкПЦР для оценки наличия и относительной концентрации мутантных форм цоДНК маркерных для глиальных опухолей генов IDH1, IDH2, H3F3A, BRAF. Исследование должно проводиться как в случаях наличия результатов исследования опухолевой ткани, так и при его отсутствии (когда проведение хирургической биопсии опухоли невозможно, либо нецелесообразно ввиду характера роста опухоли или серьезного риска фатальных осложнений).

Для оценки эффективности проводимого пациентам с ДСГ радиотерапевтического лечения и прогнозирования вероятности прогрессирования (рецидива) заболевания показано молекулярно-генетическое исследование плазмы периферической крови для оценки динамики относительной

концентрации мутантных форм цоДНК «маркерных генов глиом» IDH1, IDH2, H3F3A, BRAF до начала и после проведения радиотерапевтического лечения. При отсутствии выявленных соматических мутаций в исследуемых генах необходима оценка динамики относительной концентрации цоДНК генов «дикого типа» IDH1, IDH2, H3F3A, BRAF. Комплексное молекулярно-генетическое исследование цоДНК в плазме периферической крови и люмбальном ликворе методом цифрового капельного ПЦР у пациентов с ДСГ в сочетании с текстурным анализом радиомических признаков МР-изображений головного мозга должно проводиться в организациях онкологического профиля, в специализированных нейрохирургических клиниках при наличии подготовленных специалистов и соответствующего оборудования.

Таким образом, результаты диссертационного исследования несомненно имеют большую значимость для научной и практической деятельности.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Представленная работа выполнена на современном научно-методическом уровне. Автору удалось успешно реализовать поставленные исследовательские задачи, сформулировать обоснованные научные положения, выводы и практические рекомендации. Достаточный объем клинической выборки, использование современных схем диагностики и лечения, подробно описанные алгоритмы, представленные статистические показатели позволяют не сомневаться в достоверности полученных результатов. Выносимые на защиту положения актуальны и подтверждены данными, полученными в ходе исследования. Полученные автором результаты полностью отражены в реферируемых изданиях из перечня, рекомендованного ВАК, публикации автора также отражают основные положения диссертации. Положения и результаты диссертационной работы доложены на российских и международных конференциях.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты проведенного исследования обосновывают перспективность альтернативного метода получения материала для определения молекулярно-генетического статуса диффузных срединных глиом головного мозга. Внедрение разработанных минимально-инвазивных методов позволит отказаться от

инвазивных вмешательств на срединных структурах головного мозга, сократит риск возможной инвалидизации и улучшит качество жизни пациентов.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация Регентовой О.С. изложена на 309 страницах машинописного текста и оформлена в соответствии с требованиями ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации. Работа представляет собой завершённый научно-квалификационный исследовательский труд, построена по традиционному плану, иллюстрирована 95 таблицами, 81 рисунками, 1 приложением, состоит из введения, шести глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, четырех глав с результатами собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, включающего 457 источников (из них 48 отечественных, 409 зарубежных).

В разделе «Введение» автором освещена актуальность изучаемой проблемы, сформулированы цель и задачи исследования, представлена научная новизна, практическая значимость работы, а также положения, выносимые на защиту.

В главе «Обзор литературы» автор анализирует современное состояние проблемы диагностики и лечения диффузных срединных глиом головного мозга, акцентируя внимание на проблемах, в наибольшей степени требующих проработки, большая часть которых в дальнейшем подробно изучается в диссертационном исследовании.

Во 2 главе «Материалы и методы» приведена характеристика пациентов, включённых в исследование, критерии включения и исключения, катamnестические данные. Всех пациентов автор распределяет по 3 исследовательские группы. Описываются статистические методы определения прогностически значимых факторов, влияющих на результаты лечения.

Третья глава посвящена результатам молекулярно-биологического исследования материала у пациентов с диффузными срединными глиомами головного мозга. Представлены данные об анализе мутационного статуса ДНК опухоли в периферической крови и ликворе у пациентов с диффузными срединными глиомами в сравнении с аналогичными данными в ткани опухоли у больных с верифицированными опухолями головного мозга; проведена сравнительная оценка мутационного статуса в ликворе и крови НЗФЗА

(K27M), BRAF (V600E), IDH1 (R132H), IDH2 (R140Q) на этапе до начала химиолучевого лечения; проанализирована динамика изменения концентрации мДНК генов BRAF (V600E), IDH1 (R132H), IDH2 (R140Q) и H3F3 (K27M) на фоне химиолучевого лечения.

В четвертой и пятой главах автор анализирует общую и безрецидивную выживаемость при глиомах высокой степени злокачественности и диффузных срединных глиомах у детей и взрослых, сравнивая показатели общей и безрецидивной выживаемости между группами пациентов, которым проводилось хирургическое лечение и пациентами без хирургических вмешательств. Интересно отметить, что диссертантом также был представлен сравнительный анализ показателей выживаемости в зависимости от выявления цДНК генов BRAF (V600E), IDH1 (R132H), IDH2 (R140Q) и H3F3 (K27M).

Заключительная шестая глава содержит подробную информацию о методике и результатах проведенного радиогеномного анализа МРТ-изображений головного мозга пациентов. В конце третьей, четвертой, пятой и шестой глав и в «Заключении» проведено критическое обсуждение полученных результатов, которое полностью отражает суть диссертационной работы, и обосновывает полученные выводы. Приводится сравнение полученных результатов с данными мировой литературы. Выводы диссертации объективны, достоверны и полностью соответствуют поставленным задачам.

Автореферат отражает суть диссертационного исследования, основные разделы, положения, выносимые на защиту, результаты, выводы и практические рекомендации.

Замечания

К работе имеется ряд замечаний.

1. Третья задача, сформулированная как «Провести анализ МР-изображений у пациентов с ДСГ» выбивается из общей концепции работы. Непонятно, о каком анализе идёт речь (точнее, далее в диссертации становится понятно, что речь идёт о радиомике и сопоставлении данных МРТ с конкретными клинически значимыми мутациями, но в формулировке задачи — это не отражено).
2. Автор многократно в тексте диссертации использует модный термин: «радиогеномное исследование» и при этом «радиогеномический анализ» (но в

разделе 6.2. преимущественно описывается «радиомическое исследование»). Как всё-таки эти методы взаимосвязаны (что является частью чего?).

3. Насколько я понял из данных литературы, радиогеномика всё-таки обычно не основывается на методах машинного обучения – поскольку при таком подходе необходимо обучать нейросеть по каждой конкретной мутации (как и сделано в данной диссертации по отношению к мутации K27M в гене H3F3A). Возможно, я ошибаюсь, но в этой задаче больше исследовательских амбиций – продемонстрировать, что с помощью нейросети можно предсказать наличие конкретной мутации, чем практического смысла.

4. В Положениях, выносимых на защиту читаем: «Для ДСГ с локализацией в области ствола головного мозга характерна более высокая относительная концентрация мутантных форм опухолевой ДНК (причём – почти по всем исследованным мутациям). Это очень интересный феномен. Существует ли у автора гипотеза – почему это так?»

5. В целом работа написана прекрасным языком. При всей моей предвзятости я нашёл лишь два стилистических/семантических огреха: на с 10: «представлены результаты об исследовании гена» (следовало сказать: «результаты исследования») и в положении №1, вынесенном на защиту использован термин «мутационный спектр опухолевой ткани». Я бы употребил «мутационный профиль», поскольку по определению термин «спектр» – это исчерпывающий перечень значений некоей функции (как дискретной, так и непрерывной), не подразумевающий возникновение новых значений.

Указанные замечания являются непринципиальными и не влияют на общую положительную оценку работы и её несомненное научно-практическое значение.

Заключение

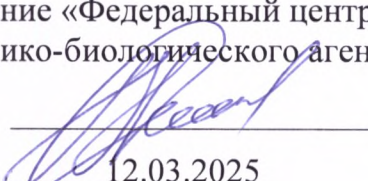
Таким образом, диссертация Регентовой Ольги Сергеевны на тему: «Роль и место молекулярно-биологических и радиогеномных методов в определении тактики лечения и прогнозировании его результатов при диффузных срединных глиомах головного мозга у детей и взрослых.», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6 Онкология, лучевая терапия, является законченной научно-квалификационной работой, которая содержит решение актуальной проблемы в области диагностики и тактики лечения диффузных

среди них глиом у детей и взрослых на основе анализа результатов комплексного молекулярно-генетического и радиогеномного исследования, имеющей существенное значение для онкологии и лучевой терапии. По своей актуальности, новизне, достоверности полученных результатов, обоснованности выводов и практических рекомендаций, научной, теоретической и практической значимости диссертационная работа полностью соответствует критериям п.9 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (в ред. Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 №335, от 01.10.2018 №1168, от 20.03.2021 №426, от 26.09.2022 №1690), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а её автор, Регентова Ольга Сергеевна, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук,
заведующий отделом разработки клеточных препаратов Федеральное
государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр мозга и
нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства

Баклаушев Владимир Павлович



12.03.2025

Контактные данные:

тел.: +7(495)2803550, e-mail: baklaushev@fccps.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом
защита диссертация:

03.01.04 – Биохимия

Адрес места работы:

117513, Москва, улица Островитянова, 1, стр. 10

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства, отдел разработки клеточных препаратов

Тел.: +7(495)2803550, доб. 7755; e-mail: baklaushev@fccps.ru

Подпись сотрудника ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России

В.П. Баклаушева удостоверяю:

Учёный секретарь, к.м.н.



А.Ю. Суворов

СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ

по диссертации О.С.Регентовой «Роль и место молекулярно-биологических и радиогеномных методов в определении тактики лечения и прогнозировании его результатов при диффузных срединных глиомах головного мозга у детей и взрослых», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Фамилия, имя, отчество	Баклаушев Владимир Павлович
Полное наименование места работы, должность	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства, заведующий лабораторией нейрорегенерации, заведующий отделом разработки клеточных препаратов
Сокращенное наименование места работы, Почтовый адрес, телефон E-mail	ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России 117513, Москва, улица Островитянова, 1, стр. 10 8-495-280-35-50 e-mail:info@fccps.ru
Ученая степень, шифр специальности, по которой была защищена докторская диссертация	Доктор медицинских наук 03.01.04 - биохимия (медицинские науки)
Ученое звание	доцент
Список публикаций в рецензируемых научных изданиях за последние годы	1. A snapshot of early transcriptional changes accompanying the pro-neural phenotype switch by <i>ngn2</i> , <i>ascl1</i> , <i>sox2</i> , and <i>msi1</i> in human fibroblasts: an rna-seq study. Samoilova e.m., chudakova d.a., dashinimaev e.b., snezhkina a.v., kudryashova o.m., lipatova a.v., soboleva a.v., vorob'yev p.o., valuev-elliston v.t., zakirova n.f., ivanov a.v., baklaushev v.p. International journal of molecular sciences. 2024. Т. 25. № 22. С. 12385. 2. Комбинированная терапия глиобластомы с помощью <i>car nk</i> -клеточных препаратов и

	<p>модифицированных онколитических вирусов в эксперименте Юсубалиева г.м., липатова а.в., ширманова м.в., баклаушев в.п. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2024. Т. 17. № s1. С. 19-20.</p> <p>3. Non-tumor cells within the tumor microenvironment-the “eminence grise” of the glioblastoma pathogenesis and potential targets for therapy Bugakova a.s., chudakova d.a., myzina m.s., yanysheva e.p., ozerskaya iu.v., soboleva a.v., baklaushev v.p., yusubalieva g.m. Cells. 2024. Т. 13. № 10. С. 808.</p> <p>4. Нейротрофический фактор мозга bdnf: новые данные, функции и вопросы Живкович м., ермолаева е.в., соболева а.в., самойлова е.м., чудакова д.а., баклаушев в.п. Гены и клетки. 2024. Т. 19. № 1. С. 61-84.</p> <p>5. Выбор оптимальной модели глиом человека для оценки влияния гипоксии на метаболический статус in vitro с использованием флуоресцентного время-разрешенного имиджинга Сачкова д.а., ширманова м.в., юсубалиева г.м., можеров а.м., изосимова а.в., баклаушев в.п., южакова д.в. Вопросы онкологии. 2023. Т. 69. № 3s. С. 338-339.</p> <p>6. 3d-модель опухолевого сфероида из краткосрочных культур клеток глиобластомы пациента и ее исследование методом метаболического флуоресцентного времяразрешенного имиджинга Южакова д.в., лукина м.м., сачкова д.а., юсубалиева г.м., баклаушев в.п., можеров а.м., дуденкова в.в., гаврина а.и., яшин к.с., ширманова м.в. Современные технологии в медицине. 2023. Т. 15. № 2. С. 28-40.</p>
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Не являюсь членом экспертного совета ВАК Минобрнауки России.
Не имею совместных с соискателем публикаций по теме диссертации.

В организации не ведутся научно-исследовательские работы, по которым соискатель ученой степени является исполнителем (соисполнителем) работы.

Согласен на обработку персональных данных.

Заведующий отделом
разработки клеточных препаратов
ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России
доктор медицинских наук, доцент

Баклаушев Владимир Павлович

Подпись д.м.н. Баклаушева В.П. заверяю:
Ученый секретарь ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России
кандидат медицинских наук

М.П.

Суворов Андрей Юрьевич

23.12.2024



ОТЗЫВ

официального оппонента, академика РАН, доктора медицинских наук, профессора, советника директора Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии имени академика Л.А. Дурнова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Полякова Владимира Георгиевича на диссертационную работу Регентовой Ольги Сергеевны на тему: «Роль и место молекулярно-биологических и радиогеномных методов в определении тактики лечения и прогнозировании его результатов при диффузных срединных глиомах головного мозга у детей и взрослых», представленную на соискание степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6 Онкология, лучевая терапия

Актуальность диссертационной работы.

Злокачественные опухоли ЦНС составляют 18-22% в структуре всех злокачественных опухолей детского возраста и занимают второе по частоте место после острых лейкозов. Другими словами, каждый пятый ребенок среди всех заболевших злокачественными новообразованиями имеет опухоль ЦНС.

Это крайне сложная во всех отношениях патология, это касается и диагностики, и клинического течения, и лечения. Некоторые нозологические формы мы научились достаточно успешно диагностировать и лечить, среди них, прежде всего медуллобластома, нейробластома, пинеобластома, герминогенные внегонадные опухоли, по диффузные срединные глиомы занимают особый ряд и являются одними из наиболее распространенных злокачественных опухолей центральной нервной систем с самым неблагоприятным течением заболевания. Для данной патологии характерно диффузное поражение срединных структур, т.е. таламуса, среднего мозга, Варолиева моста, продолговатого мозга. Клинические симптомы манифестации этого заболевания разнообразны и связаны, по большей части, с локализацией опухолевого процесса. Изучение этой сложной категории пациентов осуществляется учеными во всех странах мира, но до настоящего времени, несмотря на успехи лекарственной терапии, включающей

химиотерапевтические агенты, иммунные таргетные препараты, различные виды лучевой терапии и хирургические вмешательства добиться высокого уровня результатов, пока никому не удается.

Использование химиопрепаратов для лечения детей с ДСГ ничего, кроме токсичности, не приносит, опухоль имеет крайне низкую чувствительность практически ко всем, имеющимся в арсенале детского онколога, препаратам. Поэтому лечение ДСГ пока что представляет собой «черную страницу» в детской онкологии, поскольку за долгие годы изучения и лечения болезни значимых достижений в лечении ДСГ, улучшающих общую и безрецидивную выживаемость, пока что найдено не было. Использование лучевой терапии в виде фотонного или протонного облучения, а также таких прецизионных методов как гамма-нож и кибер-нож позволяют, в лучшем случае добиться стабилизации заболевания, но в конечном результате прогноз остается бесперспективным.

Надежды на улучшение прогноза для больных этой категории связаны с поисками новых возможностей диагностики с последующим выявлением генетических аномалий с перспективой использования таргетной терапии, индивидуального подбора противоопухолевой лекарственной терапии, а также планирования и реализации возможностей лучевой терапии.

Хирургическое удаление данного вида опухолей представляет собой сложную задачу из-за расположения в непосредственной близости к жизненно важным структурам и центрам, ответственным за основные функции организма, включая дыхание, сердечно-сосудистую регуляцию и моторные функции, что делает хирургическое вмешательство высоко рискованным и может привести к фатальному исходу либо к тяжелым неврологическим последствиям. В последние годы стало возможным выполнение сложных технических манипуляций для получения материала ДСГ (диагностических биопсий) с относительно низким риском развития осложнений, что расширяет возможности для изучения гистологической структуры и молекулярно-генетических свойств этих опухолей, однако

зачастую, с учетом особенностей расположения опухоли это бывает либо невозможно, либо приводит к потере качества жизни больного, а иногда и к фатальному исходу. И хотя все больше пациентов имеют возможность проведения биопсии с последующей морфологической верификацией с молекулярно-генетическим исследованием, зачастую требуется поиск менее инвазивных, но равноценных или более точных возможностей для установления диагноза ДСГ, а также поиска таргетной терапии, ее использования в повседневной практике с целью улучшения результатов лечения этой сложной категории больных. Это заставляет нейроонкологов искать альтернативные неинвазивные методы оценки мутационного статуса у этих больных, в том числе проводить «жидкостную биопсию» и, так называемую «виртуальную биопсию», когда сопоставляются данные всех возможных методов визуализации, и проводится качественная оценка цифровых параметров этих данных. Проведение таких видов диагностики позволяет избежать осложнений и трагических событий, связанных с проведением хирургических вмешательств при этой сложнейшей патологии.

Настоящее диссертационное исследование, направленное на оптимизацию алгоритма диагностики и тактики лечения пациентов с ДСГ (как пациентов старше 18 лет, так и детей) с учетом результатов изучения молекулярно-генетического профиля опухолевой ткани, свободно циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК) в периферической крови и ликворе, во взаимосвязи с течением заболевания, данными радиогеномного анализа МР-изображений головного мозга, безусловно является актуальным научным исследованием, целью которого является оптимизация диагностики и тактики персонифицированного лечения пациентов с ДСГГМ.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов, рекомендаций диссертационного исследования.

Задачи, которые поставил автор проводимого исследования были обозначены в докладе диссертанта, поэтому позволю себе на них не останавливаться, отметив только, что они реально трудны как для

выполнения, так и для интерпретации полученных данных. И для решения этих задач, а также в целом для работы и лечения этих больных требуется большое мужество и беспредельный оптимизм исследователя.

Дизайн проведенного исследования Регентовой О.С. имеет стандартную структуру, логичен и понятен; научные положения, выводы и рекомендации основываются на результатах собственных исследований, результаты тщательно описаны и проанализированы, выводы и рекомендации являются научно обоснованными и опираются на статистические достоверные факты.

Работа основана на сборе и оценке информации, включающей в себя анализ клинических данных и результатов лабораторных и инструментальных исследований, лечебной тактики, ближайших и отдаленных результатов лечения 209 пациентов со злокачественными глиомами головного мозга обследовавшихся и получивших лечение с 2014 года по 2023 год. Катамнез прослежен вплоть до конца 2024 год, что определяет выборку как репрезентативную. Диссертантом проведена комплексная оценка результатов исследования мутантных форм цоДНК в сыворотке периферической крови и люмбальном ликворе методом цифровой «капельной» ПЦР, включая частоту обнаружения и анализ изменений концентрации мутантных форм цоДНК и цоДНК «дикого типа» в генах IDH1, IDH2, H3F3A, BRAF до и после проведенного химиолучевого лечения, что позволяет также прогнозировать вероятность возникновения летального исхода и прогрессирования заболевания у пациентов с глиомами высокой степени злокачественности (ГВСЗ) (в том числе, с ДСГ).

Необходимо отметить, что достоверность полученных автором данных не вызывает сомнений, так как они основываются на анализе современной литературы, собственных результатов, полученных путем использования правильно сформированного перечня анализируемых параметров и корректной статистической обработки данных.

Научная новизна и практическая значимость исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций

Автором работы подробно изучены результаты выявляемости мутантных форм маркерных генов IDH1, H3F3A, BRAF в опухолевой ткани, в цоДНК в крови и ликворе у пациентов с ГВСЗ и ДСГ, дана оценка прогностической значимости динамики изменений относительной концентрации цоДНК (мутантных форм генов и генов «дикого типа») в процессе химиолучевого лечения. Наряду с комплексным молекулярно-генетическим исследованием материала для определения мутационного статуса опухоли был проведен анализ радиомических признаков МРТ - изображений головного мозга у пациентов с ДСГ, что позволило диссертанту разработать и обосновать оригинальный алгоритм обследования. При мониторинге лечения пациентов с ДСГ сопоставлены данные молекулярно-генетического профиля ткани опухоли, цоДНК в периферической крови и ликворе с течением заболевания и данные радиогеномного анализа МРТ-изображений головного мозга. Это, безусловно, новое и перспективное направление научных исследований, а полученные результаты, выводы и рекомендации имеют большую практическую значимость как для научной, так и клинической деятельности специалистов – онкологов, нейрохирургов и радиотерапевтов.

Оценка содержания работы, ее завершенность и оформление

Диссертационная работа Регентовой Ольги Сергеевны является завершенным научно-квалификационным трудом, построена по классическому образцу.

Текст диссертации изложен на 309 страницах машинописного текста, состоит из введения, шести глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, четырех глав с результатами собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной

литературы включающего 457 источников (из них 48 отечественных, 409 зарубежных), иллюстрирована 95 таблицами, 81 рисунком, 1 приложением.

Во «Введении» автором обоснована актуальность изучаемой проблемы, сформулированы цель и задачи исследования, отмечена научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы и основные положения, выносимые на защиту. Замечаний по этой главе нет.

В главе «Обзор литературы» автор подробнейшим образом описывает современное состояние проблемы диагностики и лечения ДСГ головного мозга у взрослых и детей: представлена информация о статистике заболеваемости ДСГ в России и мире, их связи с полом и возрастом, генетическими факторами, факторами внешней среды, факторами риска. Подробнейшим образом освещены современные инвазивные и неинвазивные методы диагностики, в том числе, морфологической, классификация, клиническое течение, варианты применяемой лечебной тактики, проводимом лечении, хирургия, химиотерапия, таргетная, РТ, иммунотерапия, онколитическая виротерапия, вакцинотерапия, УЗ-терапия, его результатах, показателях выживаемости больных. Особое внимание уделено выявлению циркулирующих в крови и ликворе фрагментов опухолевых ДНК, что послужило отправной точкой для настоящего исследования.

В главе «Материалы и методы исследования» дана подробная характеристика пациентов, детально описан дизайн исследования, алгоритмы формирования исследовательских групп; в данной главе автор также повествует о проведенных методах исследования на догоспитальном и госпитальном этапах, описывает этапы предлучевой подготовки, в т.ч. разработку индивидуального для каждого пациента плана лучевой терапии, этапы и особенности проведения традиционной оценки и радиогеномического анализа МР-изображений головного мозга пациентов. Последний раздел главы посвящен подробному описанию методики проведения молекулярно-генетического исследования материала сыворотки периферической венозной крови и люмбального ликвора пациентов до

начала радиотерапии выделение циркулирующей опухолевой ДНК, а также после его окончания методом капельной ПЦР определялись мутации в значимых для ДСГ генах.

Третья глава диссертации посвящена результатам исследования. Автор подробно описывает полученные данные по мутационному статусу цодНК в периферической крови и ликворе у пациентов с ДСГ в сравнении с аналогичными данными, полученными при молекулярно-генетическом исследовании ткани опухоли, анализирует полученные достоверные отличия в частоте выявляемости мутантных форм в ткани опухоли, ликворе и плазме периферической крови у пациентов с ГВСЗ (в том числе, с ДСГ). Последующие разделы главы включают в себя описание и результаты традиционной оценки МРТ у детей с опухолями головного мозга (проведенной до радиогеномического анализа), где автор показал, что сравнительный анализ структуры опухолей по результатам экспертной оценки данных МРТ с использованием 16 условных визуальных признаков, характеризующих строение ДСГ, не выявил достоверных отличий между опухолями с/без наличием мутации в гене H3F3A (K27M), что традиционная оценка МРТ-изображений не позволяет делать выводы о наличии либо отсутствии данного типа мутации в ДСГ у детей. Особо ценным, на мой взгляд, фрагментом этого подраздела исследования является выделение группы пациентов, в которых проведено сравнение гистологического исследования полученного опухолевого материала хирургическим путем и молекулярно-генетического исследования ликвора и трижды в процессе РТ исследования крови методом ПЦР. По данным этого исследования выявлено, что определение мутационного статуса в периферической крови и ликворе является более информативным и безопасным и, кроме того, в ряде случаев, может иметь преимущество перед секвенированием.

В четвертой и пятой главах представлен анализ общей и безрецидивной выживаемости при глиомах высокой степени злокачественности и диффузных срединных глиомах у детей и взрослых в зависимости от наличия

ил отсутствия мутации заинтересованных генов, а также сравнительные данные при различных вариантах проводимого лечения.

Шестая глава посвящена радиогеномическому анализу, его этапам, результатам, примененным моделям классического и глубокого машинного обучения для анализа радиомических признаков МРТ - изображений головного мозга, подробному описанию радиогеномических характеристик диффузных срединных глиом. Проведен анализ 559 детей с ГВСЗ, среди которых было 223 с ДСГ, из них у 98 была проведена оценка мутационного статуса.

В рамках исследования на основании полученных данных и проведенного анализа результатов был создан оригинальный алгоритм обследования и выбора тактики лечения пациентов с ДСГ на основании учета результатов комплексного молекулярно-генетического исследования мутационного статуса генов и генов «дикого типа» цоДНК в крови и люмбальном ликворе (до и после радиотерапии) и радиогеномического анализа радиомических признаков МР-изображений головного мозга у пациентов с ДСГ. Алгоритм позволяет исключить оперативное вмешательство, избегая фатальных осложнений и возможной диссеминации, своевременно начать РТ и персонифицированную таргетную терапию, прогнозировать эффективность терапии и своевременно начать противорецидивное лечение.

В заключении автор подводит итог проделанной работе, сравнивает полученные результаты с данными литературы, четко обосновывает свою точку зрения по каждому вопросу и выделяет проблемы, которые нуждаются в дальнейшем решении. Полученные результаты имеют большое научно-практическое значение.

Из результатов проведенной работы логично вытекают выводы диссертации, которые соответствуют цели и задачам работы. Новизна полученных данных, как и их достоверность не вызывает сомнений. Практические рекомендации могут помочь врачам-онкологам,

радиотерапевтам и хирургам в определении диагностической и лечебной тактики у пациентов с опухолями головного мозга.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, среди которых 11 статей опубликованы в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ (из них 3 в журналах, входящих в систему SCOPUS) и 1 статья в зарубежном журнале, входящем в систему SCOPUS. Имеется патент на изобретение № 2780780, свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023615290.

Внедрение основных результатов исследования и конкретные рекомендации по дальнейшему использованию результатов диссертационной работы

Результаты диссертации Регентовой Ольги Сергеевны в виде разработанного комплексного подхода в диагностике и мониторинге результатов лечения диффузных срединных глиом головного мозга внедрены в работу отделений клиники радиотерапии ФГБУ РНЦРР МЗ РФ. Также материал диссертационной работы используется в преподавательском процессе у ординаторов и аспирантов ФГБУ РНЦРР МЗ РФ и ФДПО ИНОПР РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Результаты диссертационной работы будут иметь важное практическое значение в диагностике и лечении злокачественных глиом головного мозга у взрослых и детей, предложенный алгоритм обследования и мониторинга течения заболевания может быть реализован в медицинских организациях онкологического профиля, в нейрохирургических специализированных клиниках.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Регентовой Ольги Сергеевны на тему: «Роль и место молекулярно-биологических и радиогеномных методов в определении тактики лечения и прогнозировании его результатов при диффузных срединных глиомах головного мозга у детей и взрослых», представленная на соискание степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6 Онкология, лучевая терапия, является законченной научно-квалификационной работой, которая содержит решение важной и актуальной научно-практической проблемы - оптимизация диагностики и тактики лечения глиом головного мозга высокой степени злокачественности (в т.ч. диффузных срединных глиом), имеющей важное значение для онкологии (особенно для детской онкологии), лучевой терапии, нейрохирургии, полностью соответствует критериям п.9 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (в ред. Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 №335, от 01.10.2018 №1168, от 20.03.2021 №426, от 26.09.2022 №1690), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а её автор, Регентова О.С. заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6 Онкология, лучевая терапия.

Официальный оппонент

Советник директора

НИИ детской онкологии и гематологии

имени академика РАМН Л.А.Дурнова

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Минздрава России,

академик РАН, д.м.н., профессор

« 05 » _____ 03. 2025 г.

Подпись академика РАН, д.м.н., профессора В.Г. Полякова заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Минздрава России, к.м.н.

Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24

Телефон: 8 (499) 324-11-14, E-mail: info@ronc.ru, <https://www.ronc.ru>

В.Г. Поляков



И.Ю. Кубасова

В диссертационный совет 21.1.056.01
на базе ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ

по диссертации О.С. Регентовой «Роль и место молекулярно-биологических и радиогеномных методов в определении тактики лечения и прогнозировании его результатов при диффузных срединных глиомах головного мозга у детей и взрослых»,
представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Фамилия, имя, отчество	Поляков Владимир Георгиевич
Полное наименование места работы, должность	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России Советник директора НИИ детской онкологии и гематологии им. академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
Сокращенное наименование места работы, Почтовый адрес, телефон, E-mail	ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 8 (499) 324-44-88 E-mail: vgp-04@mail.ru
Ученая степень, шифр специальности, по которой была защищена докторская диссертация	Доктор медицинских наук 3.1.6- Онкология (медицинские науки)
Ученое звание	Академик РАН, профессор
Список публикаций в рецензируемых научных изданиях за последние годы	1. Левашов А.С., Загидуллина С.Р., Валиев Т.Т., Строганова А.М., Хоченков Д.А., Григоренко В.А., Михайлова Е.В., Тюрина Е.В., Рыжова М.В., Горельшев С.К., Кадыров Ш.У., Поляков В.Г. Опыт применения протокола like-SJMB03 в

	<p>лечении детей с медуллобластомой в возрастной группе старше 3 лет: результаты межцентрового пилотного исследования. Современная Онкология. 2024;26(1):80–86. DOI: 10.26442/18151434.2024.1.202594</p> <p>2. Левашов А.С., Загидуллина С.Р., Валиев Т.Т., Строганова А.М., Хоченков Д.А., Григоренко В.А., Михайлова Е.В., Тюрина Е.В., Рыжова М.В., Горельшев С.К., Кадыров Ш.У., Поляков В.Г. Международный опыт применения протоколов SJMB в лечении детей с медуллобластомой в возрастной группе старше 3 лет (обзор литературы). Современная Онкология. 2023;25(3):385–390. DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202437</p> <p>3. Ya.A. Erdomaeva, K.I. Kirgizov, S.A. Kogan, G.B. Sagoyan, T.T. Valiev, V.G. Polyakov, S.R. Varfolomeeva. Importance of the early diagnostics in pediatric oncology and hematology. <i>Pediatrics n.a. G.N. Speransky</i>. 2023; 102 (3): 107-114. – DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-3-107-114</p> <p>4. Детская дерматоонкология. Бельшева Т.С., Валиев Т.Т., Варфоломеева С.Р., Вишневская Я.В., Волкова А.С., Гарбузов Р.В., Григоренко В.А., Демидов Л.В., Дорошенко М.Б., Орлова К.В., Козлова В.М., Котлукова Н.П., Клецкая И.С., Михайлова С.Н., Наседкина Т.В., Поляков В.Г., Семенова В.В., Софронов Д.И., Строганова А.М., Мурашкин Н.Н. и др. Руководство для врачей / Москва, 2023.</p> <p>5. Resolution on the results of the Council of Experts on the topic: “In search of effective methods for the diagnosis and treatment of malignant neoplasms caused by NTRK gene rearrangements, malignant neoplasms in children and adolescents caused by NTRK gene fusions”. Поляков В.Г., Варфоломеева С.Р., Качанов Д.Ю., Кумирова Э.В., Грачев Н.С., Рогожин Д.В. <i>Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology</i>. 2022;9(3):113–6.</p> <p>6. A Multicenter, International Collaborative Study for American Joint Committee on Cancer Staging of Retinoblastoma Part I: Metastasis-Associated Mortality/ Ankit Singh Tomar, MD, Paul T. Finger, MD, Brenda Gallie, MD, Ashwin Mallipatna, MBBS, MS, Tero T. Kivelä, MD, Chengyue Zhang, Polyakov V, MD, American Academy of ophthalmology, oct 2020, p 1-14</p>
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Не являюсь членом экспертного совета ВАК Минобрнауки России.

Не имею совместных с соискателем публикаций по теме диссертации.

В организации не ведутся научно-исследовательские работы, по которым соискатель ученой степени является исполнителем (соисполнителем) работы.

Согласен на обработку персональных данных.

Советник директора
НИИ детской онкологии и гематологии
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России,
академик РАН, д.м.н., профессор



В.Г. Поляков

«20» 12. 2024 г.

Подпись академика РАН, д.м.н., профессора В.Г. Полякова заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России, к.м.н.



И.Ю. Кубасова

Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24
Телефон: 8 (499) 324-11-14, E-mail: info@ronc.ru, <https://www.ronc.ru>

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук врач-нейрохирурга, ведущего научного сотрудника 1-го нейрохирургического отделения (детская нейрохирургия) Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации Кадырова Шавката Умидовича на диссертационную работу Регентовой Ольги Сергеевны на тему: «Роль и место молекулярно-биологических и радиогеномных методов в определении тактики лечения и прогнозировании его результатов при диффузных срединных глиомах головного мозга у детей и взрослых», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6 Онкология, лучевая терапия

Актуальность диссертационной работы.

Проблема лечения диффузных срединных глиом (ДСГ) головного мозга является сложнейшей задачей, требующей мультидисциплинарного подхода. Существующие в настоящий момент тактические подходы и технологии лечения для этой категории больных не приносят значимых результатов; медиана общей выживаемости большинства пациентов с ДСГ составляет всего 11-12 месяцев.

Хирургическое лечение диффузных глиом ствола мозга, ввиду характера роста, наличия критических функционально значимых ядер и проводников сопряжено с неминуемым появлением или усугублением неврологического дефицита и грубой инвалидизацией и поэтому не показано. Даже проведение стереотаксической биопсии опухолей срединной локализацией имеет более высокий риск послеоперационных осложнений в сравнении с биопсией образований полушарной локализации. Прямое нейрохирургическое вмешательство при диффузной глиоме моста оправдано лишь в единичных случаях, когда в пределах диффузной опухоли имеется зона некроза и выраженный масс-эффект, а состояние пациента относительно удовлетворительное.

Гистологическое и молекулярно-генетическое исследование опухолевой ткани, полученной при диагностической биопсии в настоящее время

набирает всё большую актуальность также и при ДСГ в связи с резко ограниченными возможностями лечения (радиотерапия, некоторые варианты таргетной терапии в случаях выявления отдельных генных мутаций, современная иммунотерапия). Вместе с тем, несмотря на совершенствование хирургических методик забора материала и, как следствие, относительную безопасность процедуры проведения стереотаксической биопсии, идет активный поиск альтернативных, неинвазивных методов исследования данного типа опухолей.

Одной из особенностей диссертационной работы Регентовой Ольги Сергеевны является разработка неинвазивной методики оценки молекулярно-генетического статуса глиом высокой степени злокачественности, в т.ч. ДСГ, что делает работу чрезвычайно актуальной. Кроме того, применение диссертантом моделей классического и «глубокого» машинного обучения для анализа радиомических признаков МР-изображений, сопоставление результатов «жидкостной биопсии» с данными радиогеномного анализа («виртуальной биопсии») является перспективным подходом в диагностике и мониторинге лечения пациентов с ДСГ, имеющим хорошие перспективы в будущем для повседневной клинической практики.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов, рекомендаций

Диссертационная работа выполнена автором на высоком методическом уровне. Научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации обоснованы и хорошо аргументированы, основываются на анализе данных современной литературы и результатах собственных исследований, достоверность и значимость которых не вызывает сомнений и подтверждается использованием большого объема собственного клинического материала, данных лабораторных и инструментальных исследований, современных молекулярно-генетических методов

исследования, методов радиогеномики, а также методов математической статистики. Выводы соответствуют поставленным задачам, содержанию основных научных положений, имеют большое научное и практическое значение для онкологии.

Научная новизна и практическая значимость исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций

В ходе диссертационного исследования установлено, что всем пациентам с ДСГ головного мозга до начала проведения лучевого лечения показано молекулярно-генетическое исследование сыворотки плазмы венозной периферической крови и люмбального ликвора для оценки наличия и определения концентрации мутантных форм циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК), даже при наличии результатов исследования опухолевой ткани. Исследование концентрации мутантных форм генов и генов «дикого типа» цоДНК в плазме и ликворе в динамике (до начала проведения лучевой терапии и после ее завершения) также является способом прогнозирования вероятности прогрессирования заболевания.

В результате исследования также создан и внедрен комплексный метод диагностики, сочетающий в себе молекулярно-генетическое исследование цоДНК в плазме крови и люмбальном ликворе с текстурным анализом радиомических признаков МР-изображений головного мозга пациентов с глиомами высокой степени злокачественности (ГВСЗ), включая ДСГ

Полученные в ходе диссертационного исследования результаты обладают неоспоримой научной новизной, имеют большую значимость для научной и практической деятельности.

Оценка содержания работы, ее завершенность и оформление

Диссертационная работа построена по традиционному образцу, изложена на 309 страницах машинописного текста и состоит из введения, шести глав

(включая четыре главы с результатами собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы.

Обзор литературы широко освещает изучаемую проблему. Автор подробно описывает статистику заболеваемости опухолями головного мозга, рассказывает о существующих классификациях опухолей, возможностях их диагностики и лечения, которые актуальны на данный момент. Отдельное внимание уделено поиску инновационных методов лечения. Небольшим замечанием к обзору является его очень большой объем, часть анализируемых литературных данных не относится к теме диссертации.

В главе материалы и методы представлен дизайн исследования, подробно изложены подходы к распределению пациентов по разным признакам: пол, возраст, локализация опухоли, объем опухоли по данным МРТ и др.; определены критерии включения и невключения пациентов в исследование; описаны этапы подготовки пациентов к лечению, варианты методик проведенной радиотерапии, подробно изложены применяемые методы исследования.

В главе «Результаты молекулярно-биологического исследования диффузных срединных глиом головного мозга у детей и взрослых» представлены результаты анализа мутационного статуса ДНК опухоли в периферической крови и ликворе в сравнении с результатами молекулярно-генетического исследования ткани опухоли после гистологической верификации. Проанализирована и показана сопоставимость результатов исследования молекулярно-генетического профиля циркулирующей опухолевой ДНК методами цифрового капельного ПЦР и NGS. Проведена сравнительная оценка мутационного статуса цоДНК в ликворе и крови H3F3A (K27M), BRAF (V600E), IDH1 (R132H), IDH2 (R140Q) на этапе до и после начала химиолучевого лечения, а также изменение концентрации указанных мутантных генов и генов «дикого типа» в динамике.

Четвертая и пятая главы посвящены анализу общей и безрецидивной выживаемости при диффузных срединных глиомах головного мозга у детей и взрослых. Стоит отметить, что автором проведен сравнительный анализ выживаемости пациентов в зависимости от факта проведенного хирургического вмешательства, а также исходя из молекулярно-генетического профиля опухолей. Полученные данные дополняют уже имеющуюся характеристику данного типа глиом и могут быть использованы для оценки прогноза течения и исхода заболевания.

В шестой главе автор описывает результаты радиогеномного анализа МРТ-изображений головного мозга у пациентов с диффузными опухолями срединных структур, оценивает возможности и результаты проведенного радиомического исследования с данными традиционной экспертной оценки МРТ-грамм головного мозга. Безусловно, радиогеномика является перспективным направлением научных исследований, нуждающимся в дальнейшем изучении.

Заключение полностью отражает содержание и основные положения диссертационной работы. К выводам замечаний нет, они полностью соответствуют поставленной цели и выдвинутым задачам, аргументированы достоверными статистическими показателями.

Результаты исследования в полной мере отражены в исследованных данных, которые представлены в 81 рисунке и 95 таблицах. Проведен всесторонний анализ полученных результатов, которые сопоставимы с ранее проводимыми исследованиями, представленными в литературных источниках (всего 457 источников (из них 48 отечественных, 409 зарубежных), углубляют и дополняют их.

Автореферат включает в себя содержание всех необходимых разделов диссертации, отражает суть проведенного исследования и его результаты.

Замечания в работе не являются принципиальными. Из них следует выделить отсутствие иллюстративной части раздела по радиогеномике, который представлен множеством формул и цифр, и мог бы быть значительно

лучше представлен и проще восприниматься читателем при демонстрации данных МРТ и сопоставления ее особенностей при различных молекулярно-генетических вариантах диффузных опухолей. Другим непринципиальным замечанием является отсутствие в представленном алгоритме диагностики и протоколе лечения пациентов с ДСГ пунктов с тактическими решениями при появлении продолженного роста опухоли, будь то возможность проведения дополнительной радиотерапии, подбора таргетного препарата в отдельных наблюдениях, метронормной химиотерапии. Данные замечания могут быть приняты во внимание в последующих научных работах или при написании монографии.

Заключение

Таким образом, диссертация Регентовой Ольги Сергеевны на тему «Роль и место молекулярно-биологических и радиогеномных методов в определении тактики лечения и прогнозировании его результатов при диффузных срединных глиомах головного мозга у детей и взрослых», представленная на соискание степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6 Онкология, лучевая терапия, является завершенной научно-квалификационной работой, которая содержит новое решение актуальной проблемы - оптимизация диагностики и тактики лечения диффузных срединных глиом у детей и взрослых на основе анализа результатов комплексного молекулярно-генетического и радиогеномного исследования, которая имеет существенное практическое значение как для онкологии, так и для лучевой терапии, что соответствует критериям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в последней редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а её автор, Регентова О.С. заслуживает присуждения искомой ученой степени

доктора медицинских наук по специальности 3.1.6 Онкология, лучевая терапия.

Врач-нейрохирург,
ведущий научный сотрудник
1 нейрохирургического отделения (детская нейрохирургия)
ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии
им. ак. Н.Н. Бурденко»
Минздрава России
доктор медицинских наук



Кадыров Шавкат Умидович

« 11 » марта 2025 г.

Согласен на обработку моих персональных данных



Подпись д.м.н. Ш.У. Кадырова заверяю.

Ученый секретарь
ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии
им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России
кандидат медицинских наук



Данилов Глеб Валерьевич

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации
125047, г. Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская 16
сайт: www.nsi.ru
e-mail: info@nsi.ru

В диссертационный совет 21.1.056.01
на базе ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ

по диссертации Регентовой Ольги Сергеевны «Роль и место молекулярно-биологических и радиогеномных методов в определении тактики лечения и прогнозировании его результатов при диффузных срединных глиомах головного мозга у детей и взрослых», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

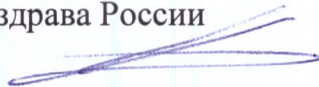
Фамилия, имя, отчество	Кадыров Шавкат Умидович
Полное наименование места работы, должность	Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-нейрохирург, старший научный сотрудник 1 нейрохирургического отделения (детская нейрохирургия)
Сокращенное наименование места работы, Почтовый адрес, телефон E-mail	ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России 125047, г. Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16 Тел. +7 499 972-86-68 http://www.nsi.ru
Ученая степень, шифр специальности, по которой была защищена докторская диссертация	Доктор медицинских наук, 3.1.10. Нейрохирургия
Ученое звание	Отсутствует
Список публикаций в рецензируемых научных изданиях за последние годы	1. Каххаров Р.А., Кадыров Ш.У., Огурцова А.А., Баев А.А., Афандиев Р.М., Пронин И.Н. Актуальные вопросы хирургического лечения опухолей головного мозга, прилегающих к кортикоспинальному тракту у детей// Вопросы нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко. 2024. 88(1). С.97-102. 2. Кадыров Ш.У. Глиомы глубинных структур мозга// Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / ФГАУ «НМИЦ

	<p>нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. 2023.</p> <p>3. Каххаров Р.А., Кадыров Ш.У., Огурцова А.А., Баев А.А., Пронин И.Н., Коновалов А.Н. Опыт хирургического лечения глиом больших полушарий и подкорковых структур головного мозга, прилегающих к кортикоспинальному тракту, у детей с использованием МР-трактографии и интраоперационного электрофизиологического мониторинга// Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2022. 86(6). С.16-24.</p> <p>4. Дациева А.А., Кадыров Ш.У., Лубнин А.Ю. Хирургическое лечение гигантских опухолей больших полушарий головного мозга у детей// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022. 122(11). С.24- 28.</p> <p>5. К. Н. Лаптева, А. А. Огурцова, Ш. У. Кадыров, Л. А. Фомочкина, С. А. Маряшев. Мониторинг кортикобульбарных моторных вызванных потенциалов при хирургическом удалении опухолей ствола головного мозга и четвертого желудочка у пациентов детского возраста// Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2022. Т. 15, № 9 (152). С. 666–674.</p>
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Не являюсь членом экспертного совета ВАК Минобрнауки России.
 Не имею совместных с соискателем публикаций по теме диссертации.
 В организации не ведутся научно-исследовательские работы, по которым соискатель ученой степени является исполнителем (соисполнителем) работы.

Согласен на обработку персональных данных.

Врач-нейрохирург,
 старший научный сотрудник 1 нейрохирургического
 отделения (детская нейрохирургия)
 ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии
 им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России
 доктор медицинских наук



Кадыров Шавкат Умидович

Подпись д.м.н. Ш.У. Кадырова заверяю.

Ученый секретарь
 ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии
 им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России
 кандидат медицинских наук



Данилов Глеб Валерьевич

23.12.2024 г.