

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАН Саакян Светланы Ваговны на диссертационную работу Цыбиковой Натальи Дашазгбэевны "Меланома хориоидеи и микроРНК как биомаркер ее прогрессирования», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.5. Офтальмология (медицинские науки)

Актуальность темы диссертации

Меланома хориоидеи (МХ) занимает второе место в структуре злокачественных новообразований органа зрения и является опасным для жизни злокачественным новообразованием, поражающим сосудистую оболочку глаза примерно в 90% случаев. Интерес к изучению увеальной меланомы во всем мире не иссекает. Это связано с особенностями диагностики меланомы хориоидеи, прогностических критериев развития опухолевого процесса, молекулярно-генетических изменений в опухоли, предикторов опухолевой трансформации, клинико-инструментальной диагностики метастазов опухоли. Учитывая полиморфность клинической картины, особенно ее беспигментных форм, вопросы дифференциальной диагностики имеют первостепенное значение, так как именно от своевременной детекции опухоли зависит витальный прогноз для больного. В 90-е годы прошлого века выживаемость больного связывали с иммунологическим статусом, однако многочисленные исследования доказали его влияние только при генерализации заболевания. Вопрос возможного раннего выявления истинного характера патологического процесса на глазном дне привело к развитию генетических исследований в офтальмоонкологии. Известно, что меланома хориоидеи метастазирует гематогенным путем и органом-мишенью является в первую очередь печень. Многолетними клиническими наблюдениями подтверждены факторы риска развития гематогенных метастазов: старший возраст пациента, большие размеры

опухоли, локализация в зоне экватора вне зависимости от распространения на цилиарное тело. Из морфологических характеристик выделяют, как наиболее злокачественный – эпителиоидноклеточный тип опухоли. Первые работы в области генетики и связи с увеальной меланомой посвящены поиску хромосомных аномалий. Было доказано, что одним из предикторов развития меланомы стала хромосомная aberrация в виде потери целой копии 3 хромосомы (моносомия 3), которая выявляется более чем у половины больных (52%). При дальнейшем изучении были определены мутации в генах, связанных с субъединицами G-белка- α GNAQ и GNA11, которые стали патогномоничными для меланоцитарных опухолей и выявлялись в 92% случаев. Однако исследование механизма развития УМ продолжалось и в 1993 году впервые открыта микроРНК в этапах личиночного развития и только с 2002 года началось изучение микроРНК у человека при лейкозе, что послужило толчком к дальнейшему исследованию в области онкологии. В 2008 году при изучении тканей после энуклеации по поводу увеальной меланомы и в тканях метастазов в печени были определены микроРНК. С 2012 года началось изучение микроРНК в плазме крови больных увеальной меланомой, но авторы не рассматривали связь изменения микроРНК с факторами риска развития меланомы.

Таким образом, несомненно, диссертационная работа Н.Д. Цыбиковой целью которой является вопрос возможного раннего выявления меланомы хориоидеи и прогнозирования скрытого метастазирования на основе изучения микроРНК в плазме крови больных меланомой хориоидеи, является значимой.

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

Сформулированная цель и поставленные задачи диссертационной работы соответствуют исследуемой проблеме. В исследование приняли участие 84 больных меланомой хориоидеи и 28 волонтеров. Представленные

в работе графики, офтальмоскопическая картина, таблицы позволили автору описать четко результаты исследования.

Применения на достаточном количестве наблюдений современных методов диагностики, анализ полученных результатов с применением непараметрической статистики, ROC-анализа позволили автору сформулировать и обосновать научные положения, выводы и практические рекомендации, характеризующиеся важной теоретической и практической значимостью для современной офтальмологии.

Применение в диссертационном исследовании, помимо клинических, современных визуализирующих методов исследования, адекватного методологического подхода и применение адекватной статистической обработки полученных результатов обуславливает достоверность полученных результатов исследования.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертационная работа Цыбиковой Н.Д. характеризуется несомненной научной новизной и практической значимостью. В работе представлены результаты впервые проведенного анализа определения уровня экспрессии микроРНК-223, микроРНК-146а, микроРНК-155 и микроРНК-126 в плазме крови больных меланомой хориоидеи с учетом размеров опухоли (от начальных до больших меланом хориоидеи), локализации (преэквадориально, постэквадориально) и морфологического строения (веретенноклеточная, эпителиоидноклеточная). Впервые в плазме крови больных меланомой хориоидеи изучен уровень экспрессии микроРНК-27b (получен патент) и установлена дисрегуляция микроРНК-27b, как биомаркера начальной меланомы в стадии NoMo. Проведен анализ изменения уровня экспрессии выбранных микроРНК, с определением чувствительности и специфичности. Доказана значимость повышение уровня экспрессии микроРНК-223 и микроРНК-27b в плазме крови больных меланомой хориоидеи, как предиктора развивающихся гематогенных метастазов.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению диссертации

Диссертационная работа Цыбиковой Н.Д. построена по традиционному принципу. Работа изложена на 104 страницах, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, главы собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, включающего 150 источников (19 отечественных и 131 зарубежных). Иллюстративный материал включает в себя 23 таблицы и 29 рисунков.

В **«Введении»** автор обосновывает актуальность проводимого исследования, на основании которой четко формулирует цель и задачи исследования; указывает основные положения, выносимые на защиту; научную новизну, отмечает теоретическую и практическую значимость полученных результатов.

Глава **«Обзор литературы»** наглядно показывает недостаточную изученность проблемы, о чем свидетельствует ограниченное количество литературных источников, посвященных данной теме и отражает особенности метастазирования меланомы. Проведен подробный анализ и определена значимость биомаркеров опухоли, которые подтверждают необходимость дальнейших исследований в этой области. Изучено современное состояние эпигенетической роли различных мРНК в качестве контроля роста опухоли как в офтальмологии, так и в общей онкологии – показан уровень их экспрессии при различных злокачественных новообразованиях. Проведен анализ выбранных микроРНК их влияние на развитие метастазов при УМ, при этом автор показывает, что публикаций, посвященных именно микроРНК при меланоме хориоидеи нет. Подробно представлен биогенез микроРНК, что способствует более легкому пониманию механизмов изменения уровня микроРНК. Автор тщательно описала изменения офтальмоскопической картины меланомы хориоидеи при разных стадиях меланомы.

В главе **"Материалы и методы исследования"** представлена подробная характеристика клинического материала, достаточная для получения достоверных выводов, критерии включения и исключения больных из исследования, к основным из которых относятся наличие экстрабульбарного роста, генерализация процесса, первично-множественные опухоли, аутоиммунные заболевания. Больные обследованы на современных высокотехнологических визуализирующих приборах, что подтверждает объективность полученных данных. Отдельный пункт посвящен описанию лабораторных методов (подготовка клинических проб, методика ПЦР в режиме реального времени), которые проводились на базе научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины РМАНПО. Описаны методы статистической обработки полученных результатов.

В третьей главе последовательно описаны **результаты собственных исследований**. Глава построена в соответствие с исследуемыми задачами. На первом этапе проведена оценка изменения уровня экспрессии микроРНК в плазме крови 84 больных меланомой хориоидеи в сравнении с контролем. Доказано, что в плане уточненной диагностики меланомы хориоидеи (NoMo) наиболее информативны микроРНК-223 и микроРНК-27b, экспрессия которых возрастала по мере увеличения объемов опухоли, то есть стадирования заболевания. Подробный анализ определения уровня экспрессии выбранных микроРНК доказал, что наибольшее увеличение экспрессии в плазме крови больных наблюдалось у пациентов с преэкваториально расположенной меланомой хориоидеи, что может служить критерием неблагоприятного витального прогноза.

В **"Заключении"** автор диссертационного исследования суммирует полученные результаты собственного исследования и показывает, что исследованный впервые в России маркер микроРНК-27b показал свою диагностическую значимость как предиктор метастатической болезни, что важно для системного обследования больного

и раннего выявления метастазов с целью их возможной верификации и улучшения витального прогноза.

Выводы полностью соответствуют задачам исследования.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Содержание автореферата в полной объеме отражает основные положения диссертационной работы.

Список замечаний по диссертации и автореферату

Принципиальных замечаний в процессе ознакомления с диссертационной работой не возникло.

Вопросы

1. Уточните, сравнивался ли уровень экспрессии микроРНК из опухоли хориоидеи и метастатическом узле?
2. Исследовали ли уровень экспрессии микроРНК цилиарных или иридоцилиарных меланом и были ли различия по сравнению с показателями при МХ?

Заключение

Диссертационная работа Цыбиковой Наталья Дашазэгбэевны "Меланома хориоидеи и микроРНК как биомаркер ее прогрессирования", является самостоятельной научно-исследовательской работой и содержит новое решение актуальной проблемы выявления меланомы хориоидеи на ранних этапах развития, что имеет большое значение для офтальмоонкологии, логична, точно спланирована и является законченной научно-квалификационной работой.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа Цыбиковой Натальи Дашазэгбэевны полностью соответствует требованиям п. 9 "Положения о порядке

присуждении ученых степеней", утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в ред. Постановлений Правительства РФ от 20.03.2021 №426, от 11.09.2021 №1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.5. Офтальмология (медицинские науки).

Официальный оппонент:

Начальник отдела офтальмоонкологии
и радиологии ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский центр глазных болезней
имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН  Саакян С.В.

«17» марта 2023 г

«ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский центр глазных болезней
имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения
Российской Федерации
кандидат медицинских наук



Орлова Е.Н.

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр глазных
болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения РФ
105062, г. Москва, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19
Тел. +7 (495) 625-87-73
e-mail: info@igb.ru
web-сайт: <https://helmholtzeyeinstitute.ru>