

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинской академии имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации Чирского Вадима Семеновича на диссертацию Мурзаевой Джамили Адильхановны «Прогностические патоморфологические критерии риска рецидивов опухолей оболочек нервов», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям

3.3.2. Патологическая анатомия и 3.1.10. Нейрохирургия

Актуальность темы исследования

Актуальность диссертационного исследования Мурзаевой Джамили Адильхановны определяется:

- достаточно высоким уровнем заболеваемости опухолями оболочек нервов (составляют около 8% от всех онкологических заболеваний нервной системы; среди доброкачественных новообразований мягких тканей на их долю приходится от 10% до 12%; злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов (ЗООПН) составляют 5–10% всех сарком мягких тканей);
- продолжающимся уточнением классификации опухолей периферических нервов;
- сложностями неинвазивной диагностики в вопросах разграничения доброкачественных и злокачественных опухолей внутричерепных и периферических нервов;
- неопределенным прогнозом нейрохирургического лечения шванном и нейрофибром, даже при использовании тотальной хирургической резекции опухоли;
- недостаточно оцененной роли гистологических паттернов и иммуногистохимических маркеров в качестве прогностических факторов риска рецидивов для большинства опухолей нервов.

**Достоверность и степень обоснованности научных положений,
выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научные положения, выводы и рекомендации диссертационной работы обоснованы:

во-первых, выбором методологии (дизайна) исследования, предусматривавшей разделение его на 2 этапа, связанных с изучением:

– клинико-anamnestических данных пациентов (возраст, пол, анамнез, диагноз, локализация опухоли, наличие рецидивов, неврологический статус, наличие болевого синдрома в баллах по визуальной аналоговой шкале, исход лечения), интраоперационных нейрохирургических сведений (размер опухоли, наличие гиперваскулярности, объем интраоперационного кровотечения, длительность операции, опыт хирурга), исходов нейрохирургического лечения, результатов инструментальных исследований (электронейромиография, ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография) – всего 693 пациента;

– результатов морфологического и иммуногистохимического исследования – всего 94 пациента;

во-вторых, использованием адекватных поставленным задачам иммуногистохимических (SOX10, S100, H3K27, CD45, CD3, CD8, CD20, CD68, CD163, CD117, MMP2, MMP3, p53, INI1, p16, Ki-67) методов;

в-третьих, грамотным и обоснованным применением современных методов параметрического и непараметрического статистического анализа для всех этапов исследования.

Результаты исследования проиллюстрированы большим количеством микрофотографий хорошего качества, рисунков и таблиц.

**Новизна исследования, полученных результатов, выводов и
рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Новизна результатов представленной диссертационной работе заключается в предложении группы нейрохирургических, патоморфологических и иммуногистохимических признаков, которые можно

использовать в качестве прогностических биомаркеров рецидивов опухолей нервов, выделяя группы пациентов с повышенным риском данных рецидивов для последующего динамического наблюдения.

Кроме того, впервые:

- обозначены сроки для проведения раннего послеоперационного МРТ;
- предложены новые подходы к анализу индекса пролиферативной активности Ki-67 в опухолях нервов, в том числе валидизация с использованием систем машинного анализа;
- уточнен вклад маркера Ki-67 в нарастание анаплазии новообразования и более злокачественный клинический курс течения заболевания, а также впервые предложены пороговые значения маркера в оценке риска рецидива шванном;
- исследовано влияние суррогатных иммуногистохимических маркеров (INI1, p16, p53), а также влияние микроокружения опухоли на ее биологическое поведение.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные Мурзаевой Джамилей Адильхановной в ходе диссертационного исследования данные позволяют повысить точность диагностики опухолей оболочек нервов и выявить группу пациентов с повышенным риском рецидива, а также предоставляют теоретическую базу для разработки фармакотерапии для данной группы пациентов. В частности, терапевтические агенты, влияющие на компоненты опухолевого микроокружения, потенциально могут быть рассмотрены для лечения пациентов с рецидивирующими и неоперабельными опухолями.

Практическая значимость определяется предложением нового способа прогнозирования индивидуального риска рецидива опухолей оболочек нервов (патент на изобретение RU 2861959 от 13.05.2026 г. Способ прогнозирования рецидивов шванном. Заявка № 2025120836 от 29.07.2025 г.), а также калькулятора для выявления группы пациентов с повышенным риском рецидива (программа для ЭВМ RU 2025687500; 10.10.2025 г. Определение

риска рецидива шванном после тотальной хирургической резекции. Заявка №2025684188 от 15.09.2025 г.).

Результаты диссертационной работы могут быть рекомендованы для использования в образовательном процессе при подготовке врачей-патологоанатомов и нейрохирургов, а также для использования в условиях патологоанатомических и нейрохирургических отделений, специализирующихся на диагностике и лечении нейроонкологических больных.

Оформление диссертации и ее содержание

Диссертационная работа Мурзаевой Джамилы Адильхановны изложена на 194 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и 2-х приложений. Работа содержит 38 таблиц, 62 рисунка (в том числе 6 в Приложении Б). Библиографический указатель включает 187 источников, из которых 7 отечественных.

Сформулированные задачи полностью соответствуют цели работы, а их решение обеспечивается адекватно подобранными методами исследования.

В обзоре литературы автором дано современное представление об опухолях оболочек нервов – их гистологических типах, эпидемиологии, патогенеза, патоморфологической диагностики и хирургического лечения. Кроме того, особое место уделено прогностическому значению определения в этих опухолях индекса пролиферативной активности по Ki-67, а также особенностям их микроокружения.

Во второй главе подробно изложены методы и материалы, использованные диссертантом для достижения поставленной цели и решения задач исследования.

Ретроспективное когортное исследование включало 693 пациента, которым проводилось хирургическое лечение опухолей оболочек нервов. Пациенты были разделены на две группы: а) без рецидивов за последние 10 лет наблюдения; б) пациенты с рецидивной опухолью.

Для проведения морфологического исследования было отобрано 94 пациента:

- 61 морфологически верифицированный случай шванном, среди которых были выделены 3 группы пациентов: а) без рецидивов за последние 10 лет наблюдения ($n = 14$); б) пациенты с опухолью от первичного хирургического вмешательства, которая в последующем дала рецидив ($n = 20$); в) пациенты с рецидивной опухолью ($n = 27$);

- 14 морфологически верифицированных случаев нейрофибром, среди которых были выделены 2 группы пациентов: а) без рецидивов за последние 10 лет наблюдения ($n = 5$); б) пациенты с рецидивной опухолью ($n = 9$);

- 19 морфологически верифицированных случаев злокачественной опухоли оболочек периферических нервов.

Иммуногистохимическое исследование данных опухолей, включавшее исследование экспрессии 16 маркеров, проводилось в основном с целью подтверждения диагноза и определения состава микроокружения опухоли, кроме того, для выявления прогностически значимых патоморфологических критериев риска рецидивов опухолей оболочек исследовались несколько суррогатных биомаркеров.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с применением адекватных поставленным целям методов параметрического и непараметрического анализа.

3-я глава посвящена результатам собственных исследований. Она состоит из двух частей. Первая посвящена сравнительной характеристике клинической картины и результатов хирургического лечения пациентов с опухолями оболочек нервов, вторая – патоморфологической характеристике опухолей оболочек нервов у исследованных групп пациентов.

В первой части исследования оценивался объем интраоперационной кровопотери в зависимости от диаметра шванномы, сравнивалась длительность операции в зависимости от объема интраоперационной кровопотери, длительность операции в зависимости от размера шванномы, оценивалась взаимосвязь вестибуло-атактического синдрома и размера опухоли, проводился анализ характера течения гипervasкулярных шванном,

риск развития рецидивов шванном в зависимости от размера и пролиферативной активности опухоли, оценивалась скорость роста шванном в зависимости от наличия рецидива.

Далее в этой главе даны результаты анализа клиническо-анамнестических, инструментальных данных и результатов нейрохирургического лечения пациентов с нейрофибромами и злокачественными опухолями оболочек периферических нервов.

Патоморфологическая характеристика опухолей оболочек нервов включала сравнительный анализ результатов иммуногистохимического исследования случаев со шванномами, включая оценку экспрессии Ki-67. Было показано, что значения Ki-67 в опухолях с рецидивами статистически значимо выше по сравнению с безрецидивными аналогами.

Оценка клеточного и внеклеточного компонентов опухолевого микроокружения шванном проводилось с учетом наличия их рецидива.

При сравнении их ИГХ-маркеров опухолевого роста в шванномах было показано, что в опухолях с рецидивами наблюдались статистически значимо более низкие значения экспрессии INI1 и p16 по сравнению с контрольной группой.

Схожий сравнительный анализ иммуногистохимического исследования был проведен автором также в отношении нейрофибром и злокачественных опухолей оболочек периферических нервов. Выявлено, что значения пролиферативной активности по Ki-67 в злокачественных опухолях оболочек периферических нервов high grade были статистически значимо выше, чем в рецидивных нейрофибромах, что соответствует степени анаплазии каждой нозологии по действующей классификации ВОЗ ЦНС.

В 4-й главе в рамках обсуждения собственные результаты исследования сравниваются автором с данными литературы, на основании чего делаются аргументированные выводы и обосновываются практические рекомендации.

Содержание автореферата диссертации дает полное представление о проведенном исследовании, соответствует требованиям ВАК согласно паспорту научных специальностей 3.3.2. Патологическая анатомия и 3.1.10. Нейрохирургия, отражает основные положения диссертационной работы.

По теме диссертационного исследования опубликовано 32 научных работ, в том числе – 8 в журналах, рекомендованных перечнем Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных результатов диссертационного исследования, среди которых 1 патент РФ № 2861959, 2026 г.

Принципиальных замечаний по содержанию работы Мурзаевой Джамили Адильхановны нет. В порядке дискуссии хотелось бы узнать мнение автора по следующим вопросам:

1. С чем связано более частое рецидивирование кистозных шванном?
2. Какой патогенетический механизм определяет ассоциацию рецидивных шванном с изменением внутриопухолевого микроокружения?

Предлагаемые вопросы не сказываются на общем хорошем уровне диссертационного исследования и носят исключительно дискуссионный характер.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Мурзаевой Джамили Адильхановны «Прогностические патоморфологические критерии риска рецидивов опухолей оболочек нервов», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.2. Патологическая анатомия и 3.1.10. Нейрохирургия является законченной, научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение актуальной научной задачи, имеющей существенное практическое значение, а именно определение комплекса клинико-морфологических факторов, имеющих значение для выявления группы пациентов с повышенным риском рецидивов опухолей оболочек внутричерепных и периферических нервов.

По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа Мурзаевой

Джамили Адильхановны соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание учёной степени кандидата наук, а сам автор данной работы заслуживает присвоения учёной степени кандидата медицинских наук по научным специальностям 3.3.2. Патологическая анатомия и 3.1.10. Нейрохирургия.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой патологической анатомии
Военно-медицинской академии имени С.М.Кирова,
доктор медицинских наук, профессор

Чирский Вадим Семенович

Подпись профессора Чирского В.С. заверяю:

Начальник отдела (организации научной работы
и подготовки научно-педагогических кадров)
Военно-медицинской академии имени С.М.Кирова,
кандидат медицинских наук, доцент

Овчинников Дмитрий Валерьевич

«04» сентября 2026 г.

Адрес: 195277, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, лит. Ж

Телефон: +78122923206

Сайт: <http://vmeda.mil.ru>

Электронная почта: vmeda-na@mil.ru