

ОТЗЫВ **научного консультанта**

о научной, научно-педагогической и производственной деятельности
доцента кафедры онкологии с курсом факультета повышения квалификации и
переподготовки кадров учреждения образования «Витебский государственный
ордена Дружбы народов медицинский университет» к.м.н., доцента
Шляхтунова Евгения Александровича

Диссертация Шляхтунова Евгения Александровича на тему: «Минимальная остаточная болезнь при раке молочной железы – диагностика и лечение» посвящена актуальнейшей проблеме современной онкологии оптимизации лечебной стратегии и разработке новых технологий диагностики и лечения пациентов, страдающих раком молочной железы:

Работа выполнена в рамках 2-х научных тем, реализованных на базе учреждения образования «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет»: темы Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований «Молекулярно-генетическая диагностика минимальной остаточной болезни при раке молочной железы» (апрель 2015 – март 2017), № гос. регистрации 20151454, а также государственной программы научных исследований «Фундаментальные и прикладные науки – медицине» задания 2.30 «Оценить экспрессию генов опухолевой прогрессии с целью выявления минимальной остаточной болезни при раке молочной железы» (январь 2016 – декабрь 2017), № гос. регистрации 20160541.

Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2016–2020 годы, утвержденным Указом президента Республики Беларусь от 22.04.2015 г. №166 (пункт 4. Медицина, фармацевтика, медицинская техника: технологии профилактики, диагностики и лечения заболеваний), и приоритетным направлениям научных исследований Республики Беларусь на 2016–2020 годы, утвержденным Постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 12.03.2015 г. №190 (медицина и фармацевтика), а также приоритетным направлениям научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 годы, утвержденным Указом президента Республики Беларусь от 07.05.2020 г. №156 (пункт 2. Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства: диагностика, медицинская профилактика и лечение инфекционных, включая вирусной этиологии, и неинфекционных заболеваний, экспертиза качества медицинской помощи).

При выполнении данной диссертации автор проявил себя исключительно добросовестным, вдумчивым и зрелым исследователем, способным четко определить и сформулировать цель и задачи, определить необходимые методы исследования, глубоко осмысливать и анализировать полученные результаты. Диссертационная работа Е.А. Шляхтунова выполнена на современном научно-

методическом уровне с использованием клинических, инструментальных, лабораторных, молекулярно-генетических методов исследования. Соискатель обработал полученные результаты, используя современные методы статистической обработки данных, что не позволяет подвергнуть сомнению объективность сделанных заключений.

В процессе работы над диссертацией автор изучил колоссальный объем научной литературы за последние 10 лет, посвященных проблеме жидкостной биопсии, поиску и идентификации циркулирующих опухолевых клеток, их молекулярно-генетическому профилированию, диагностике и лечению минимальной остаточной болезни у пациентов, страдающих раком молочной железы.

В процессе выполнения диссертационного исследования Е.А. Шляхтуновым были разработаны уникальные тест-системы для обнаружения транскриптов генов *BIRC5*, *HER-2/neu* и *c-ABL* на основе ОТ–ПЦР в режиме реального времени с аналитической чувствительностью больше либо равно 5 копий за пробег, аналитической специфичностью – 100%, которые позволяют определять экспрессию данных генов в опухолевой ткани и циркулирующих опухолевых клетках. Следует сказать, что Евгению Александровичу Шляхтунову был выделен Гранд Президента Республики Беларусь в здравоохранении 2017 г. – на создание тест-системы на основе молекулярно-генетических методов для диагностики минимальной (резидуальной) болезни при злокачественных солидных опухолях, освоение ее промышленного производства и внедрение в практическое здравоохранение, что позволит снизить затраты на лабораторную диагностику данной патологии, проводить мониторинг эффективности дорогостоящей таргетной противоопухолевой терапии.

Результатом многолетней научно-клинической работы явилась разработка новых методов контроля эффективности адъювантной цитостатической химиотерапии пациентов, страдающих раком молочной железы, на основе оценки экспрессии генов *BIRC5* и *HER-2/neu* в циркулирующих опухолевых клетках, а также адъювантной цитостатической химиотерапии, пациентов, страдающих раком молочной железы, позволяющих добиться максимальной эрадикации циркулирующих опухолевых клеток в периферической крови и статистически значимо увеличить увеличить скорректированную 5-летнюю выживаемость на 11,6% ($p=0,036$) до $90,3\pm 3,8\%$ (95% ДИ: 86,5–94,1), а безрецидивную выживаемость на 7,4% ($p=0,023$) до $88,0\pm 4,4\%$ (95% ДИ: 83,6–92,4) с экономической эффективностью 11,82.

В процессе научной работы над диссертацией Шляхтунов Е.А. проявил себя как высококвалифицированный и инициативный специалист, способный ставить конкретные цели и достигать их, определять и решать научные задачи. Следует отметить самостоятельность проделанной работы, способность диссертанта к творческому мышлению, настойчивость, а также хорошую ориентацию в предмете исследования.

Результаты работы полно и своевременно опубликованы, докладывались на международных конференциях и семинарах. Изданы две инструкции по

применению и внедрены в клиническую практику онкологических учреждений Республики Беларусь, что подтверждено соответствующими актами о внедрении. Получено два патента на изобретение. Налажен промышленный выпуск разработанных тест-систем.

Научная деятельность соискателя в процессе работы над диссертацией характеризовалась высокой ответственностью, тщательным планированием, добросовестностью и аккуратностью.

В период выполнения диссертационного исследования Е.А. Шляхтунов был награжден Почетной грамотой Министерства здравоохранения Республики Беларусь (2017 г.), Почетной грамотой Государственного комитета по науке и технологиям (2018 г.), Почетной грамотой Национальной академии наук Беларуси (2020 г.).

Наряду с научно-исследовательской работой доцент Е.А. Шляхтунов активно занимался учебной работой и зарекомендовал себя грамотным, эрудированным преподавателем по основным дисциплинам кафедры онкологии с курсом ФПК и ПК. Пользуется доверием и уважением среди коллег, студентов, слушателей курса ФПК и ПК.

Диссертационное исследование Е.А. Шляхтунова неразрывно связано с ежедневной клинической работой на базе учреждения здравоохранения «Витебский областной клинический онкологический диспансер», где Евгений Александрович как врач-онколог-хирурги зарекомендовал себя как высококвалифицированный клиницист, и пользуется неоспоримым авторитетом у сотрудников онкологической клиники.

Из всего изложенного следует, что диссертационная работа Шляхтунова Е.А. «Минимальная остаточная болезнь при раке молочной железы – диагностика и лечение» по актуальности темы, объему материала, новизне, научно-практической значимости полученных результатов соответствует п.19 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь» утвержденного Указом Президента Республики Беларусь № 560 от 17.11.2004. По содержанию диссертация соответствует специальности 14.01.12 – онкология, отрасли науки «медицинские» и является квалификационной научной работой, выполненной лично автором.

Ученая степень доктора медицинских наук может быть присуждена Шляхтунову Е.А. за совокупность научных результатов, полученных на большом клиническом материале (230 пациентов), и решение важной проблемы по оптимизации лечебной стратегии и разработке новых технологий диагностики и лечения пациентов, страдающих раком молочной железы:

– разработку тест-систем для обнаружения транскриптов генов *BIRC5*, *HER-2/neu* и *c-ABL* на основе ОТ–ПЦР в режиме реального времени с аналитической чувствительностью больше либо равно 5 копий в пробе, аналитической специфичностью — 100%, которые позволяют определять экспрессию данных генов в опухолевой ткани и идентифицировать циркулирующих опухолевых клетках;

– установления факта того, что, циркулирующие опухолевые клетки у пациентов, страдающих раком молочной железы I–III стадии, до начала специального лечения характеризуются выраженным разнообразием транскрипционного фенотипа при этом в 48,0% случаев ЦОК экспрессируют ген антиапоптотического протеина сурвивина *BIRC5*, в 62,7% случаев – ген рецептора эпидермального фактора роста *HER-2/neu*. В 74% случаев ЦОК экспрессируют по меньшей мере один из маркеров ЭМП, а 46,4% – маркер стволовой опухолевой клетки *ALDH1*. В 86% ЦОК определялась экспрессия как минимум одного гена лекарственной устойчивости семейства *ABC-транспортеров*;

– установление статистически значимой закономерности, заключающейся в том, что чаще на 60,0% гены ЭМП экспрессируются в ЦОК при сверхэкспрессирующах онкопротеин *HER-2/neu* раках – люминальный Б *HER2+* и гиперэкспрессирующий *HER2* ($p=0,001$), а ЦОК, экспрессирующие ген стволовой опухолевой клетки *ALDH1*, идентифицируются только у пациентов с наличием метастазов в регионарные лимфатические узлы (N+) при II–III стадиях опухолевого процесса ($p=0,001$);

– доказательство того, что неблагоприятными факторами риска развития прогрессирования и возврата болезни являются стадия опухолевого процесса с поражением регионарных лимфатических узлов II–III (N+), которая увеличивает риск прогрессирования в 3,8 раза (95% ДИ: 1,59–9,34), *Ki 67* >20%, который увеличивает риск в 2,7 раза (95% ДИ: 1,04–6,82), наличие ЦОК, экспрессирующих ген стволовой опухолевой клетки *ALDH1* до начала специального лечения, увеличивающие риск в 1,2 раза (95% ДИ: 1,07–7,73), и сохранение ЦОК (МОБ) после завершеного противоопухолевого лечения, что увеличивает риск рецидива болезни в 3,6 раза (95% ДИ: 1,32–9,99), при этом у пациенток, страдающих РМЖ, имеющих все четыре неблагоприятных фактора, условная вероятность смерти в 44,3 выше, чем у пациенток, у которых эти факторы отсутствуют;

– установление возможности использовать разработанный метод определения циркулирующих опухолевых клеток по экспрессии генов *BIRC5* и *HER-2/neu* в качестве критерия оценки минимальной остаточной болезни у пациентов, страдающих раком молочной железы I–III стадии, на всех этапах специального лечения с частотой до 70,9% перед хирургической операцией и до 59,1% после, во время проведения адъювантного лечения, включающего лучевую терапию, химиотерапию и гормонотерапию с частотой до 40,7%;

– доказательство изменения транскрипционного фенотипа циркулирующих опухолевых клеток на фоне проводимой адъювантной терапии, с преобладанием *BIRC5* положительных клонов, а также изменение клонов с *HER-2/neu* отрицательных в *HER-2/neu* положительные, независимо от стадии опухолевого процесса и молекулярно-биологического подтипа карциномы молочной железы, что может служить дополнительным маркером эффективности проводимой адъювантной лекарственной терапии;

– доказательство эффективности адъювантной химиотерапии по схеме 4 курса доксорубин+циклофосфан с последующим проведением 4-х курсов паклитаксела, которая статистически значимо ($p=0,006$) приводит к снижению частоты обнаружения циркулирующих опухолевых клеток, и позволяет осуществлять контроль над минимальной опухолевой болезнью;

– разработку нового метода контроля эффективности адъювантной цитостатической химиотерапии пациентов, страдающих раком молочной железы, на основе оценки экспрессии генов *BIRC5*, *HER-2/neu* в циркулирующих опухолевых клетках, позволяющего в ранние сроки установить неэффективность проводимой адъювантной терапии по схеме CAF (CEF) у 56,1%, по схеме AC (EC) — у 52,5%, по схеме AC-T у 16%, по схеме T-Траст у 25% и при гормонотерапии у 44,1% пациентов;

– разработку нового метода адъювантной цитостатической химиотерапии, позволяющего добиться 100% эрадикации циркулирующих опухолевых клеток в периферической крови, статистически значимо увеличить 5-летнюю скорректированную выживаемость на 11,6% ($p=0,036$) до $90,3\pm 3,8\%$, а безрецидивную выживаемость на 7,4% ($p=0,023$) до $88,0\pm 4,4\%$ с экономической эффективностью 11,82.

Научный консультант
доктор мед. наук, профессор,
заслуженный деятель науки
Республики Беларусь,
заведующий кафедрой инфекционных
болезней с курсом ФПК и ПК
учреждения образования «Витебский
государственный ордена Дружбы
народов медицинский университет»

16.05.2022

В.М. Семенов



Личную подпись

Семенова В.М.

ЗАВЕРЯЮ

Старший инспектор по кадрам

Александр М. Коробин