

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
учреждения образования
«Витебский государственный
ордена Дружбы народов
медицинский университет»
доктор медицинских наук, доцент
Е.Г.Асирян



ОТЗЫВ О ДИССЕРТАЦИИ ОППОНИРУЮЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

учреждения образования «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет» на диссертацию Макаревич Оксаны Олеговны «Эпидемиология, генетическая диагностика и лечение ретинобластомы у детей», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология (отрасли – медицинские науки).

В соответствии с приказом учреждения образования «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет» от 28.10.2024г. № 120-нир, на основании направления совета по защите диссертаций Д 03.12.01 при государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» от 24.09.2024г. №16-18/5469, в котором учреждение образования «Витебский государственный медицинский университет» назначен оппонирующей организацией по кандидатской диссертации Макаревич Оксаны Олеговны руководствуясь п.п. 38, 44, 45 Положения о совете по защите диссертаций, п. 42 главы 6 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь № 560 от 17 ноября 2004 г. с изменениями и дополнениями проведено научное собрание сотрудников кафедр онкологии с курсом ФПК и ПК, госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК, доказательной медицины и клинической диагностики ФПК и ПК, общей хирургии, патологической физиологии, факультетской хирургии, оперативной хирургии и топографической анатомии, неврологии и нейрохирургии, внутренних болезней и ультразвуковой

диагностики ФПК и ПК, экологической и профилактической медицины, анатомии человека учреждения образования «Витебский государственный медицинский университет» (протокол № 16) по обсуждению диссертации Макаревич Оксаны Олеговны «Эпидемиология, генетическая диагностика и лечение ретинобластомы у детей».

На научном собрании заслушан доклад соискателя Макаревич Оксаны Олеговны, содержащий основные результаты исследования, доклад эксперта доктора медицинских наук, доцента Шляхтунова Евгения Александровича, проведено обсуждение диссертационной работы и подготовленного экспертом отзыва.

Работа Макаревич О.О. «Эпидемиология, генетическая диагностика и лечение ретинобластомы у детей» выполнена на базе ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» в рамках темы 03.26 «Разработать и внедрить метод лечения ретинобластомы с использованием суперселективной интраартериальной химиотерапии» (№ гос. рег. 20221383) государственной научно-технической программы «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», 2021–2025 гг., подпрограммы «Злокачественные опухоли».

Тема диссертации соответствует специальности 14.01.12 – онкология, по которой она представлена к защите и приоритетным направлениям научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2016–2020 годы, утвержденным Указом Президента Республики Беларусь от 22 апреля 2015 г. №166 (пункт 4. Медицина, фармация, 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 марта 2015 г. №190 (медицина и фармация), а также научно-технической и инновационной деятельности в Республики Беларусь от 07 мая 2020 г. №156 «О приоритетных направлениях научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 годы (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).

Актуальность темы диссертации

Ретинобластома является орфанным заболеванием (1:18 000 живорожденных), в связи с этим мало исследований проведено на больших когортах пациентов, подходы к лечению разных стадий заболевания

отличаются. Несмотря на то, что энуклеация является методом, обеспечивающим высокие показатели общей и бессобытийной выживаемости, остается ряд проблем, связанных с энуклеацией, в том числе косметический дефект и частичная утрата трудоспособности данной категории пациентов в будущем. В связи с тем, что в развитых странах онкологическая выживаемость пациентов с ретинобластомой более 90% и большинство реконвалесцентов вырастают и заводят семьи, важным является проведение молекулярно-генетической диагностики для выявления герминальных нарушений в гене *RB1* для проведения медико-генетического консультирования. До настоящего времени генетическая диагностика герминальных нарушений гена *RB1* не проводилась в белорусской популяции. Эпидемиологический анализ заболеваемости ретинобластомой в Республике Беларусь не проводился ранее.

Соответствие содержания диссертации заявленной специальности и отрасли науки, по которым она представлена к защите

Область диссертационного исследования, его цель и задачи, а также основные научные результаты и практические рекомендации, обоснованные автором, в полной мере соответствуют отрасли - медицинские науки, специальности 14.01.12 – онкология (п. 6, паспорт специальности 14.01.12 – онкология, утвержденный приказом Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 23 апреля 2018г. №116), по которой работа представлена в Совет по защите диссертаций Д 03.12.01 при государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова».

Научный вклад соискателя в решение научной задачи с оценкой его значимости

Целью исследования было повышение эффективности органосохраняющего лечения ретинобластомы у детей с использованием локальных методов доставки цитостатических препаратов и определение встречающихся патогенных нарушений в гене *RB1* у пациентов с ретинобластомой в Республике Беларусь. Для реализации данной цели было проведено сплошное ретроспективное исследование на репрезентативной выборке, включавшей 126 пациентов с ретинобластомой, которые проходили лечение по протоколам ОРЕС-ОJЕС и RBL-2003, а также был разработан протокол RBL-2016 с применением локальных способов доставки цитостатических препаратов (интравитреальные инъекции и интраартериальная химиотерапия) с отменой внутривенной химиотерапии для малых форм интраокулярной ретинобластомы (группы А, В, С) с

последующей оценкой результатов лечения проспективной группы, состоящей из 41 пациента. Впервые был определен спектр нарушений в гене *RB1* у пациентов с ретинобластомой в Республике Беларусь с использованием молекулярно-генетических методов (секвенирования, МЛРА и FISH). Автор являлся исполнителем темы НИР, в рамках которой выполнено настоящее исследование. Личный вклад автора в выполнении диссертационного исследования состоял в выполнении анализа отечественной и зарубежной литературы, разработке дизайна исследования, формировании электронных баз данных пациентов, разработке протокола лечения ретинобластомы RBL-2016, разработке технологии выполнения интравитреальных инъекций и их практическом применении, обработке образцов периферической крови пациентов для получения лимфоцитов, последующее выделение ДНК, постановке полимеразных цепных реакций и выполнении секвенирования по методу Сэнгера для определения герминальных нарушений гена *RB1* у пациентов с ретинобластомой, интерпретации полученных результатов молекулярно-генетической диагностики, статистической обработке материала, анализе, обобщении полученных результатов с формулированием выводов и практических рекомендаций.

Автором в соавторстве разработана инструкция по применению «Метод определения мутации в гене *RB1* для диагностики ретинобластомы».

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на международных и республиканских научно-практических конференциях.

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ: 6 статей в рецензируемых журналах, включенных в перечень ВАК, 1 статьи в рецензируемом журнале, 2 тезиса докладов научных конференций, одна инструкция по применению, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь, 1 клинический протокол лечения детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями, утвержденный Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 113 от 05.12.2022 г. Общий объем публикаций составляет 4,4 авторских листа.

Автором впервые была проведена оценка заболеваемости ретинобластомой в Республике Беларусь за период 1997-2021 гг. и выявлена территориальная и возрастная вариабельность: грубый интенсивный показатель заболеваемости у пациентов в возрасте до 1 года составляет $2,67 \pm 0,33$ на 100 тыс., что в 2,9 раза выше аналогичного показателя в возрасте 1–4 года и в 53 раза выше заболеваемости в возрасте 5–9 лет ($0,93 \pm 0,10$ и $0,05 \pm 0,02$ на 100 тыс., соответственно); грубый интенсивный показатель заболеваемости ретинобластомой в Дятловском районе

Гродненской области в 9,5 раза превышает аналогичный показатель по Республике Беларусь ($3,97 \pm 1,77$ и $0,42 \pm 0,03$ на 100 тыс. населения в возрасте 0–14 лет, соответственно, $p < 0,05$).

Автором впервые была проведена оценка результатов лечения ретинобластомы в Республике Беларусь за 25-летний период, впервые был разработан и утвержден клинический протокол лечения ретинобластомы, утвержденный Министерством здравоохранения Республики Беларусь, включенный в клинический протокол лечения детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями. Разработанный и утвержденный клинический протокол содержит основные элементы исследовательского протокола RBL-2003 и разработанного исследовательского протокола RBL-2016, которые доказали свою эффективность при проведенном анализе. Проведение комплексного лечения по протоколу RBL-2003 с применением стратификации пациентов в зависимости от размера опухолей, их локализации по отношению к структурам глазного яблока, с использованием системной химиотерапии и консолидирующих локальных методов лечения (лазерной термотерапии, криодеструкции, брахитерапии) обеспечивает удовлетворительные отдаленные результаты: показатели 5-летней общей выживаемости – $97,2 \pm 2,1\%$ показатели 5-летней сохранности глаз – $50,5 \pm 4,5\%$. Применение и внедрение локальных методов доставки цитостатических препаратов, а также исключение системной химиотерапии для интраокулярной ретинобластомы групп А, В, С, использованные в протоколе RBL-2016, позволяют увеличить 5-летнюю сохранность глаз с распространенной стадией интраокулярной ретинобластомы (группы D, E) с $23,2 \pm 5,1\%$ до $54,3 \pm 11,1\%$ ($p = 0,0058$) и не приводят к уменьшению 5-летней общей ($p = 0,2795$) и 5-летней бессобытийной выживаемости ($p = 0,6350$) в сравнении с протоколом RBL-2003.

Автором был разработан алгоритм использования методов молекулярно-генетической диагностики нарушений гена *RB1*, который применен у 45 пациентов. Для обнаружения нарушений в ген *RB1* использовали метод секвенирования, MLPA и FISH, в результате чего было обнаружено 26 герминальных нарушений в гене *RB1*. В выполненном исследовании 84,6% нарушений выявлено методом секвенирования, 11,5% – MLPA, 3,9% – FISH, что обосновывает необходимость комплексного подхода к молекулярно-генетической диагностике герминальных нарушений гена *RB1*. Наиболее распространенное патогенетически значимое нарушение гена *RB1* встречается в сплайс-сайтах (34,6%). Обнаружены 5 патогенетически значимых мутаций, ранее не описанных в литературе и генетических базах

данных (с.350_351delTT; p.Phe117TyrfsTer2, с.861+2T>G, с.1701 dupA, с.512_519 delTTATATATinsATAACATG, делеция 16–17 экзонов).

Конкретные научные результаты, их новизна и практическая значимость, за которые соискателю может быть присуждена искомая ученая степень кандидата медицинских наук

Работа, выполненная Макаревич Оксаной Олеговной, представляет собой завершенное квалификационное научное исследование, в котором решена научно-практическая задача, а именно повышение эффективности органосохраняющего лечения ретинобластомы у детей.

Ученая степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология (отрасли – медицинские науки) может быть присуждена Макаревич О.О. за совокупность новых научных результатов, обеспечивающих решение актуальной научной задачи современной онкологии, а именно за:

- разработку и внедрение комплексного метода лечения интраокулярной ретинобластомы с применением локальных способов доставки цитостатических препаратов, в том числе технологии выполнения инъекций в полость стекловидного тела при данной патологии;

- выявление новых, ранее не описанных в международных генетических базах данных, пяти патогенетически значимых герминальных нарушений в гене RB1 у пациентов с ретинобластомой;

- разработку и обоснование алгоритма применения молекулярно-генетических методов у пациентов с ретинобластомой для выявления патогенетически значимых герминальных нарушений в гене RB1.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Научная квалификация Макаревич Оксаны Олеговны соответствует требованиям, предъявляемым к соискателям ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология (отрасли – медицинские науки).

Анализ содержания диссертации и автореферата, 11 опубликованных соискателем научных работ, содержания 1 изданной инструкции на применение, раздела клинического протокола, по лечению ретинобластомы позволяет сделать заключение, что все выводы, рекомендации и положения, выносимые на защиту, являются результатом самостоятельных, качественно выполненных лично автором научных исследований.

Высокая профессиональная подготовка соискателя убедительно подтверждается и занимаемой должностью. Макаревич О.О. имеет высшую

врачебную категорию. Автор имеет большой стаж практической работы в области диагностики и лечения ретинобластомы. Соискатель являлся ответственным исполнителем темы «Разработать и внедрить метод лечения ретинобластомы с использованием суперселективной интраартериальной химиотерапии» (№ гос. рег. 20221383) государственной научно-технической программы «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», 2021–2025 гг., подпрограммы «Злокачественные опухоли», на базе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии».

Выполненная работа по объему, новизне и практической значимости полученных результатов соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям; диссертация является завершенной самостоятельно выполненной квалификационной научной работой, имеющей внутреннее единство и свидетельствующей о личном вкладе автора в науку, с применением адекватных поставленным задачам современных методов исследования и статистической обработки данных; основные положения диссертационной работы имеют достаточный уровень апробации, опубликованы в открытой печати и представлены на отечественных и международных конференциях; результаты диссертационного исследования автором представлены логично и последовательно.

Качество выполненных научных исследований, уровень теоретической и практической подготовки, личный вклад, способность интерпретировать полученные данные, а также профессиональная подготовка О.О. Макаревич убедительно свидетельствуют о полном соответствии научной квалификации соискателя степени кандидата медицинских наук, на которую она претендует.

Замечания по диссертации

В процессе анализа диссертации Макаревич Оксаны Олеговны существенных замечаний, влияющих на научно-практическую значимость работы и ее общую положительную оценку, не возникло.

Рекомендации по использованию результатов, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа Макаревич Оксаны Олеговны имеет большую практическую значимость – разработана технология выполнения инъекций в полость стекловидного тела при ретинобластоме, а также комплексный метод лечения ретинобластомы с применением химиотерапии и локальных методов лечения (в том числе интравитреальных инъекций, интраартериальной химиотерапии, лазерной термотерапии, криодеструкции),

изложенные в клиническом протоколе «Диагностика и лечение детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями» : утв. Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 113 от 05.12.2022 г. На основании результатов диссертационной работы была разработана и утверждена в установленном порядке инструкция по применению «Метод определения мутации в гене RB1 для диагностики ретинобластомы (№ 092-0722 от 24.11.2022 г.).

Результаты исследования внедрены в работу ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии».

Заключение

Диссертационная работа Макаревич Оксаны Олеговны «Эпидемиология, генетическая диагностика и лечение ретинобластомы у детей» является квалификационным, самостоятельным, завершенным научным исследованием, научно-обоснованные результаты которого обеспечивают решение важной научной и клинической цели – улучшение органосохраняющего лечения ретинобластомы у детей.

Диссертационная работа по своей актуальности, научной и практической значимости соответствует установленным требованиям ВАК Республики Беларусь, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология (отрасли – медицинские науки).

Доклад Макаревич О.О. и проект отзыва оппонировавшей организации, подготовленный экспертом д.м.н., доцентом Е.А. Шляхтуновым, заслушаны и обсуждены 11.11.2024 г. в соответствии с приказом учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» № 120-нир 28.10.2024 г.

В голосовании приняли участие **12 человек**, из них **5 доктора медицинских наук**: д.м.н., доцент К.М.Кубраков (14.01.18, 14.01.09) д.м.н., доцент Е.А.Шляхтунов (14.01.12) д.м.н., профессор И.В.Жильцов (14.01.09), д.м.н., профессор В.Я.Бекиш (03.02.11), д.м.н., доцент Е.Г.Асирян (14.01.08), **7 кандидатов медицинских наук**: к.м.н., доцент О.А.Голюченко (14.01.09), к.м.н., доцент Н.К.Королькова (14.01.07), к.м.н., доцент В.В.Приступа (14.01.07), к.м.н., доцент Г.М.Шаппо (14.01.17, 14.01.12), к.м.н., доцент В.Л. Кожар (14.01.17, 14.01.12), к.м.н., доцент Г.А.Виноградов (14.01.12), к.м.н., доцент В.Н.Соболь (14.01.17, 14.01.12).

Итоги голосования: «за» – 12 человек, «против» – нет, «воздержались» – нет. Отзыв принят единогласно открытым голосованием членами заседания, имеющими ученые степени (из них 5 доктора медицинских наук и 7 кандидатов медицинских наук).

Председатель научного собрания:
профессор кафедры неврологии и нейрохирургии
учреждения образования «Витебский
государственный ордена Дружбы
народов медицинский университет»,
доктор медицинских наук, доцент

К.М. Кубраков

Эксперт оппонировающей организации:
заведующий кафедрой онкологии
с курсом ФПК и ПК учреждения образования
«Витебский государственный ордена Дружбы
народов медицинский университет»,
доктор медицинских наук, доцент

Е.А. Шляхтунов

Секретарь научного собрания:
доцент кафедры онкологии
с курсом ФПК и ПК учреждения образования
«Витебский государственный ордена Дружбы
народов медицинский университет», кандидат
медицинских наук, доцент

В.Н. Соболев

Личную подпись

К.М. Кубраков

Е.А. Шляхтунова, В.Н. Соболев

ЗАВЕРЯЮ

Старший инспектор по кадрам

Веткина Д.В.

