

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента доктора биологических наук, профессора  
Мельнова Сергея Борисовича  
на диссертационную работу ГОТЬКО Оксаны Владимировны  
«Биологические маркеры в дооперационной оценке распространенности  
опухолевого процесса, риска опухолевой прогрессии и мониторинге СА125-  
негативного рака яичников» на соискание ученой степени кандидата  
биологических наук по специальности 14.01.12 – онкология

Рак яичника, по данным International Agency for Research on Cancer, ежегодно диагностируется примерно у 239 тысяч женщин во всем мире. Высок и показатель летальности от этого заболевания: American Cancer Society ставит рак яичника на пятое место в структуре смертности от всех раковых опухолей у женщин, и на первое – среди онкозаболеваний репродуктивных органов. Как следствие, усилия специалистов разных стран направлены на поиск новых методов диагностики, позволяющих выявлять рак яичников и дать вероятностный прогноз его течения уже на ранних стадиях. Исходя из этого, можно констатировать, что тема диссертационного исследования весьма своевременна и актуальна не только для РБ, но и в мировом масштабе.

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

Диссертационная работа Готько О.В. «Биологические маркеры в дооперационной оценке распространенности опухолевого процесса, оценке риска прогрессирования и мониторинге СА125-негативного рака яичников» посвящена изучению биохимических аспектов, связанных с прогрессированием злокачественного процесса у пациенток, страдающих раком яичников, на основе комплексного определения опухолевых маркеров, сигнальных молекул, провоспалительных цитокинов и регуляторов неоангиогенеза, основанных на применении современных лабораторных методов. По своему содержанию и использованным методическим подходам диссертационная работа полностью соответствует специальности 14.01.12 – «онкология» и отрасли – «биологические науки».

### **Актуальность темы диссертации**

Избранная Готько О.В. тема диссертационного исследования является актуальной, а поставленная цель отражает важную проблему современной онкологии – повышение эффективности оценки распространенности и риска прогрессирования рака яичников и разработка дополнительных критериев диагностики, мониторинга и прогноза СА125-негативного рака яичников, основанных на показателях молекулярно-биологических особенностей опухоли. СА125 является наиболее изученным маркером опухолей яичников.

Он представляет собой гликопротеин, который содержится во многих тканях. Уровень данного маркера повышается во 80-90% случаев распространенного рака яичников. На ранних стадиях чувствительность маркера низкая (в пределах 35-50%), поэтому анализ не может использоваться в качестве скрининга. Актуальность обусловлена ростом заболеваемости и смертности от данной патологии, трудностями ранней диагностики и неудовлетворительными результатами лечения распространенных форм. Раннее выявление и повышение эффективности лечения рака яичников взаимосвязаны и являются важнейшими задачами в онкогинекологии. В этой связи большое значение приобретает изучение возможности использования *in vitro* диагностики, основанной на исследованиях специфических особенностей биологических жидкостей организма, обусловленных опухолевым ростом, для оценки распространенности рака яичников на дооперационном этапе, а также закономерности изменения изучаемых показателей в динамике противоопухолевой терапии для оценки отдаленных результатов лечения. Адекватным с клинической точки зрения, особенно для случаев СА125-негативных опухолей, является комплексный диагностический подход, основанный на определении совокупности взаимодополняющих маркеров, способных более полно охарактеризовать злокачественный потенциал опухоли, распространенность процесса и риск прогрессирования рака яичников.

В свете изложенного выше диссертационное исследование Готько О.В., посвященное разработке новых методов дооперационной оценки распространенности и риска прогрессирования рака яичников, а также поиску новых диагностических маркеров для мониторинга и прогноза исхода СА125-негативного рака яичников, несомненно, является актуальной.

#### **Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на защиту**

Полученные в ходе выполнения диссертационного исследования результаты, несомненно, обладают научной новизной, которая заключается, в частности, в следующем:

1. В проспективном нерандомизированном исследовании на основании изучения широкого спектра лабораторных показателей (опухолевых маркеров, факторов роста и неоангиогенеза, провоспалительных цитокинов и сигнальных молекул) соискателем разработана и представлена оценка молекулярно-биологических взаимоотношений в системе «опухоль-организм» у пациенток с раком яичников, которая является основой комплексного подхода в диагностике указанной нозологии и включает также ранее неизвестные данные о диагностической информативности сигнальных молекул, провоспалительных цитокинов и факторов неоангиогенеза для определения распространенности опухолевого процесса.

2. Установлено, что новый метод оценки распространенности опухолевого процесса позволяет определить вероятность наличия у пациентки распространенного рака яичников еще на дооперационном этапе, когда недоступны данные морфологического исследования, что определенно существенно скажется на эффективности лечения.

3. Существенную новизну имеет внедрение динамического определения в крови опухолевых маркеров, факторов роста и неоангиогенеза, провоспалительных цитокинов и сигнальных молекул как прогностических маркеров прогрессирования и выживаемости пациенток с раком яичников.

4. Впервые разработан метод оценки риска прогрессирования рака яичников, включающий две альтернативные модели, использование которого позволит своевременно оценить прогноз и разработать тактику наблюдения и лечения индивидуально для каждой пациентки.

5. Выявлены дополнительные диагностические критерии для CA125-негативного рака яичников и факторы прогноза выживаемости до прогрессирования у пациенток с нормализацией уровня CA125 после 3 курсов химиотерапии.

#### **Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертационная работа Готько О.В. выполнена на высоком методическом уровне. Для получения результатов в исследовании применялись современные методы лабораторной диагностики, а также современные и тщательно обоснованные методы статистического и математического анализа.

Исследование выполнено на достаточной выборке ( $n=255$ ), включающей профильных пациенток, проходивших обследование, лечение и наблюдение на базе РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова.

У всех пациенток диагноз подтвержден морфологически.

Точность разработанного комплекса лабораторных методов проверялась как путем переклассификации обучающей выборки, так и путем классификации экзаменационной выборки, включающей 45 пациенток, что еще раз подчеркивает обоснованность предлагаемого подхода.

Достаточно большой объем собранного биологического материала и данных, адекватно и обоснованно выбранные методы лабораторных исследований и статистического анализа представленных в работе результатов однозначно свидетельствуют о достоверности сформулированных в диссертации выводов и рекомендаций. Положения, выносимые на защиту, а также выводы диссертационной работы четко сформулированы, обоснованы и полностью соответствуют поставленным цели и задачам.

## **Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию**

Научная значимость диссертации заключается в выявлении статистически достоверной взаимосвязи уровней в крови пациенток опухолевых маркеров, сигнальных молекул, провоспалительных цитокинов и регуляторов неоангиогенеза со стадией рака яичников; разработке нового метода дооперационной диагностики распространенности рака яичников, который продемонстрировал достаточно высокую диагностическую значимость (ДЧ=77,5%, ДС=90,2%, ДЭ=80,0%); разработке метода оценки прогрессирования рака яичников, позволяющего прогнозировать вероятность опухолевой прогрессии уже после 3 курсов адьювантной химиотерапии с ДЧ=80,4%, ДС=90,9%, ДЭ=84,0% (по регрессионному уравнению Z), с ДЧ=81,5%, ДС=88,5%, ДЭ=85,5% (по формуле  $\Delta$ ROMA) и оценке эффективности его применения у пациенток с исходно СА125-негативным раком яичников; выявлении дополнительных лабораторных критериев диагностики СА125-негативного рака яичников; обнаружении взаимосвязи уровней в крови HE4, LPA, p55, IL-8 и VEGF после 3 курсов химиотерапии с выживаемостью до прогрессирования у пациенток с нормализацией уровня СА125 после 3 курсов.

Практическая значимость полученных в диссертационном исследовании результатов не вызывает сомнения и подтверждена 2 инструкциями по применению, утвержденными Министерством здравоохранения Республики Беларусь, 3 патентами и 5 актами о внедрении в практическое здравоохранение. По существу, диссертационная работа имеет явный практико-ориентированный характер, а ее результаты могут быть быстро внедрены в практику.

Социально-экономическая значимость диссертационной работы, уже отмечавшаяся выше, определяется повышением эффективности терапии за счет своевременной оценки распространенности и риска прогрессирования опухолевого процесса, что в сочетании с комплексом клинических и инструментальных методов исследования позволяет разработать адекватную тактику лечения.

### **Опубликованность результатов диссертации в научной печати**

Основные положения, практические рекомендации и содержание диссертации Готько О.В. полностью отражены в 40 печатных работах, из которых 5 соответствуют требованиям пункта 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, 1 работа опубликована в рецензируемом научном журнале, 8 работ – в рецензируемых сборниках научных трудов, 21 работа – в материалах съездов и конференций.

Данные исследований прошли детальное обсуждение на профильных конференциях и съездах высокого уровня, включая международные.

### **Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК**

Оформление диссертации и автореферата соответствует требованиям п.п. 20, 21 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий (Указ Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 г. № 560) и Инструкции о порядке оформления диссертации, диссертации в виде научного доклада, автореферата диссертации и публикаций по теме (постановление ВАК Республики Беларусь № 5 от 22.08.2022 г.).

Работа имеет традиционную структуру, изложена на русском языке на 160 страницах машинописного текста и включает следующие разделы: введение, общая характеристика работы, аналитический обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, изложенные в трех главах, заключение, библиографический список, включающий 277 литературных источников и 40 собственных публикаций соискателя, 3 приложения. Полученные результаты проиллюстрированы 31 таблицей и 26 рисунками.

Автореферат соответствует содержанию диссертации и включает все основные результаты, полученные в ходе выполнения работы.

Материал диссертационной работы изложен доступно и логично, обзор литературы отражает достаточно глубокие знания предмета исследования и аналитические способности автора. Анализ и интерпретация полученных результатов свидетельствуют о его научной компетентности.

В конце каждой главы помещены краткие выводы, обобщающие результаты исследования. Заключение представлено в виде основных научных результатов и практических рекомендаций.

Все вышеизложенное позволяет положительно оценить диссертационную работу Готько О.В.

Принципиальных замечаний по диссертации и автореферату нет, однако имеются некоторые замечания технического характера (стр.88). Кроме того, автор не избежал и блочного цитирования, а также использования источников на глубину более 10 лет.

Однако, в целом, отмеченные недочеты не умаляют научной и практической значимости диссертации.

Кроме того, хотелось бы знать мнение соискателя по следующему вопросу:

Считается, что СА 125 с богатыми олигосахаридными цепями выполняет физиологическую функцию защиты эпителиальных поверхностей от физического воздействия [Bafna S., et al, 2010; Gaetje R. 2002]. Помимо рака яичника еще целый ряд заболеваний, таких как, например, некоторые формы

сердечно-сосудистой патологии или цирроз печени может стать причиной повышения уровня СА 125 [Halila H., et al, 2006]. Как вы полагаете, что является первопричиной разноплановой динамики этого маркера на фоне химиотерапии, когда у частим пациентов отмечается увеличение этого маркера. Ведь удар по печени весьма вероятен? Можно ли в этом случае исключить значение адаптационной клональной экспансии минорных опухолевых клонов на фоне активной химиотерапии?

#### **Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует**

Диссертация Готько О.В. представляет собой законченный квалификационный труд в области онкологии, полностью соответствующий требованиям ВАК РБ.

Представленные материалы свидетельствуют о том, что данная работа выполнена лично соискателем. Автором выполнен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования, автор принимал непосредственное участие в обосновании темы исследования, определении цели и задач, организации исследования, отборе пациенток. Самостоятельно соискателем выполнена обработка первичной медицинской документации, сформирована электронная база данных, проведена статистическая и графическая обработка полученных данных, интерпретация результатов исследования, а также написаны все разделы работы. Совместно с научным руководителем сформулирована тема, цель и задачи диссертации, план ее выполнения, а также обсуждены результаты и выводы работы.

Таким образом, глубокие знания проблемы, высокий научно-методический уровень исследования, научно-практическая и социальная значимость полученных результатов, большое количество публикаций и широкая апробация и всестороннее обсуждение результатов на высоких научных форумах, а также внедрение их в практическую медицину свидетельствуют о высокой научной квалификации автора, а сам он заслуживает присвоения искомой ученой степени кандидата биологических наук.

#### **Заключение**

Диссертационная работа Готько О.В. «Биологические маркеры в дооперационной оценке распространенности опухолевого процесса, риска опухолевой прогрессии и мониторинге СА125-негативного рака яичников», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.12 – онкология, является законченным, самостоятельно выполненным квалификационным научным исследованием и соответствует

всем требованиям п.п. 19-21 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий.

Искомая степень кандидата биологических наук может быть присуждена Готько О.В. за совокупность новых научно-обоснованных теоретических и практических результатов в области онкологии, а именно:

– за выявление статистически достоверного повышения уровней опухолевых маркеров, сигнальных молекул, провоспалительных цитокинов и регуляторов неоангиогенеза в крови пациенток с раком яичников относительно клинически здоровых женщин, и установление тесной зависимости их уровней с распространенностью опухолевого процесса;

– за разработку метода дооперационной лабораторной оценки распространенности рака яичников на основе комплекса информативных лабораторных показателей (онкомаркера HE4 и рецептора p55), позволяющего определить распространенность процесса еще до морфологической его верификации, что в свою очередь позволяет оптимизировать тактику лечения;

– за разработку метода оценки риска прогрессирования рака яичников на основе двух альтернативных моделей – регрессионного уравнения Z (включающего показатели  $\Delta CA125$  и  $\Delta VEGF$ ) и формулы  $\Delta ROMA$  (включающей определение онкомаркеров CA125 и HE4) – и установление его прогностической значимости, что позволяет оценивать риск прогрессии с эффективностью 84,0% и 85,5% соответственно;

– за доказательство высокой эффективности разработанного метода оценки риска прогрессирования и выявление дополнительных критериев для диагностики пациенток с CA125-негативным раком яичников;

– за выявление факторов прогноза выживаемости до прогрессирования у пациенток с нормализацией значений CA125 после 3 курсов химиотерапии с целью дифференциации лечебного подхода.

Официальный оппонент:  
профессор кафедры анатомии  
факультета оздоровительной  
физической культуры  
УО «Белорусский государственный  
университет физической культуры»,  
доктор биологических наук, профессор

С.Б. Мельнов

