

ОТЗЫВ НАУЧНОГО РУКОВОДИТЕЛЯ

**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**

Макаревич О.О. работает в государственном учреждении «Республиканский научно-практический с ноября 2018 г. Занимает должность врача-офтальмолога консультативно-поликлинического отделения. Принимает непосредственное участие в диагностике (осмотр пациентов под наркозом в условиях медикаментозного мидриаза с бинокулярным непрямым офтальмоскопом с применением склерокомпрессии для постановки диагноза и после каждого этапа лечения, ультразвуковое исследование глазного яблока и орбитальных тканей, биомикроскопию, измерение внутриглазного давления, фоторегистрацию глазного дна) и лечении пациентов с ретинобластомой (выполнение лазерной термотерапии, криодеструкции ретинобластомы, интравитреальные инъекции при ретинобластоме, энуклеацию). Проводит диагностику и лечение пациентов детского возраста с онкоофтальмологической, онкологической и гематологической патологией.

За время работы показала себя квалифицированным специалистом. Владеет современными методами офтальмологической диагностики и лечения пациентов. Макаревич О.О. имеет высшую врачебную категорию. Макаревич О.О. прошла первичную специализацию по онкологии.

Макаревич О.О. активно совмещает практическую и научную деятельность. Соискатель принимала участие в выполнении государственных и отраслевых научно-технических программ, является ответственным исполнителем научно-исследовательской работы:

1. «Разработать и внедрить метод лечения ретинобластомы с использованием суперселективной интраартериальной химиотерапии» Государственной научно-технической программы «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг» подпрограммы «Злокачественные опухоли» № государственной регистрации 20221383, срок выполнения 2021–2025 гг.

2. «Разработать и внедрить методы определения функционально значимых отделов головного мозга и нейрохирургического лечения новообразований у пациентов детского возраста» Государственной научно-технической программы

«Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг» подпрограммы «Злокачественные опухоли» № государственной регистрации 20201910.

В 2021 г. Макаревич О.О. назначена стипендия Президента Республики Беларусь аспирантам за разработку новых методов лечения ретинобластомы у детей и повышение качества оказания медицинской помощи данной категории пациентов.

На этапе подготовки диссертационной работы Макаревич О.О. и соавторами было разработано, клинически апробировано и внедрено два рационализаторских предложения «Технология выполнения инъекций в полость стекловидного тела при ретинобластоме» и «Алгоритм применения молекулярно-генетических методов обследования пациентов с ретинобластомой для выявления мутаций в гене *RBI*». По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 6 статей в рецензируемых журналах, соответствующих пункту 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, 1 статья в рецензируемом журнале, 2 тезиса докладов, Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждена 1 инструкция по применению, Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.12.2022 № 113 утвержден клинический протокол «Диагностика и лечение детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями», содержащий раздел по диагностике и лечению ретинобластомы, автором которого является соискатель ученой степени.

В процессе обучения в аспирантуре Макаревич О.О. продемонстрировала наилучшие профессиональные и личные качества, необходимые для ученой степени кандидата медицинских наук, включая огромную работоспособность, сильную мотивацию, самостоятельное изучение большого объема теоретического материала, дисциплинированность и аккуратность в проведении исследований, целеустремленность и исполнительность. Обработку образцов периферической крови, проведение секвенирования по методу Сэнгера, участие в выполнении высокопроизводительного секвенирования и мультиплексной амплификации лигированных проб, анализ полученных данных, выявленных генетическими методами исследования соискатель проводила самостоятельно. Активно участвовала в конференциях, посвященных онкологической и офтальмологической патологии.

Диссертация Макаревич О.О. представляет собой самостоятельное завершённое исследование, посвященное анализу эпидемиологии ретинобластомы, разработке подходов к генетической диагностике врожденных нарушений гена *RBI* у пациентов с изучаемой патологией, а также разработке наиболее эффективных и органосохраняющих методов лечения пациентов с ретинобластомой в Республике Беларусь. Актуальность темы исследования обоснована тем, что ранее в Республике Беларусь не проводился глубокий

клинико-эпидемиологический анализ заболеваемости ретинобластомой, не определялся спектр генетических нарушений в гене *RBI* у пациентов с ретинобластомой, при этом в мире нет единого терапевтического подхода к лечению разных стадий ретинобластомы.

В работе последовательно изложены и раскрыты все этапы исследования, включающие анализ заболеваемости ретинобластомой в различных возрастных группах, анализ заболеваемости по районам Республики Беларусь, собрана и проанализирована информация о клинической картине пациентов с ретинобластомой за период 1997–2021 гг., выполнены молекулярно-генетические методы диагностики нарушений гена *RBI* у пациентов с ретинобластомой, проведен анализ эффективности лечения пациентов с ретинобластомой за период 1997–2021 гг., клинически апробирован и внедрен в практику метод выполнения интравитреальных инъекций при ретинобластоме, разработан алгоритм применения молекулярно-генетических методов обследования пациентов с ретинобластомой для выявления мутаций в гене *RBI*.

В ходе исследования установлено, что стандартизованный показатель заболеваемости ретинобластомой за период 1997–2021 гг. в Республике Беларусь составляет $0,51 \pm 0,04$ на 100 тыс. населения в возрасте 0–14 лет, что сопоставимо с показателями заболеваемости в европейских странах. Имеется возрастная и территориальная изменчивость в распространенности ретинобластомы в Республике Беларусь. Грубый интенсивный показатель заболеваемости у пациентов в возрасте до 1 года составляет $2,67 \pm 0,33$, 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 $0,05 \pm 0,02$, 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 $0,42 \pm 0,03$, соответственно, $p < 0,05$). Стандартизованный показатель заболеваемости ретинобластомой в Дятловском районе Гродненской области в 9,7 раза превышает стандартизованный показатель заболеваемости ретинобластомой в Республике Беларусь ($4,95 \pm 2,24$ и $0,51 \pm 0,04$, соответственно, $p < 0,05$).

При проведении ретроспективного анализа лечения пациентов с ретинобластомой за период 2003–2015 гг. 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) выявлены удовлетворительные отдаленные результаты в сравнении с протоколом ОРЕС-ОЖЕС: показатели 5-летней общей выживаемости – $97,2 \pm 2,1\%$ и $76,3 \pm 7,2\%$, соответственно ($p < 0,01$), показатели 5-летней сохранности глаз – $50,5 \pm 4,5\%$ и $18,6 \pm 5,9\%$, соответственно ($p < 0,001$).

Применение и внедрение локальных методов доставки цитостатических препаратов, а также отмена системной химиотерапии для интраокулярной ретинобластомы групп А, В, С, использованные в протоколе RBL-2016, не приводят к уменьшению общей ($p=0,2795$) и бессобытийной выживаемости ($p=0,6350$) в сравнении с протоколом RBL-2003 и позволяют увеличить сохранность глаз с распространенной стадией интраокулярной ретинобластомы (группы D, E) с $23,2\pm 5,1\%$ до $54,3\pm 11,1\%$ ($p=0,0058$).

Установлено, что для выявления патогенетически значимых нарушений в гене *RBI* необходим комплексный подход с использованием секвенирования, флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) и мультиплексной амплификации лигированных проб (MLPA), рекомендован алгоритм применения перечисленных методов в зависимости от клинической картины заболевания. В результате проведенного соискателем анализа образцов периферической крови 45 пациентов с ретинобластомой, 84,6% нарушений в гене *RBI* было выявлено методом секвенирования, 11,5% – MLPA, 3,9% – FISH. Наиболее распространенное патогенетически значимое нарушение гена *RBI* встречается в сплайс-сайтах (34,6%). Обнаружены 5 новых патогенетически значимых мутаций, ранее не описанных в литературе и генетических базах данных (с.350_351delTT; р.Phe117TyrfsTer2, с.861+2T>G, с.1701 dupA, с.512_519 delTTATATATinsATAACATG, делеция 16–17 экзонов).

Учитывая актуальность предложенной темы исследования, результативность проведенной исследовательской работы, интегративность методологического подхода к материалу, представленному к защите, а также его практическое значение, можно утверждать, что научный труд Макаревич О. О. заслуживает положительной оценки, а его автор, показавший себя как состоявшийся исследователь, может претендовать на присуждение ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Макаревич О.О. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук за следующие результаты за:

– проведенный клинико-эпидемиологический анализ заболеваемости ретинобластомой в Республике Беларусь за период с 1997 г. по 2021 г., в результате которого были установлены территориальные и возрастные особенности в распространенности заболевания;

– разработку алгоритма применения молекулярно-генетических методов обследования пациентов с ретинобластомой для выявления мутаций в гене *RBI*, определение спектра врожденных нарушений гена *RBI* у пациентов Республики Беларусь и обнаружение 5 новых патогенетически значимых нарушений гена *RBI*, ранее не описанных в международных генетических базах данных;

– разработку и обоснование комплексного метода лечения ретинобластомы (клинического протокола) с применением интравитреальных инъекций

цитостатических препаратов, обеспечивающего удовлетворительные результаты лечения.

Научный руководитель:
главный научный сотрудник
лаборатории противоопухолевой
лекарственной терапии
государственного учреждения
«Республиканский научно-практический
центр онкологии и медицинской радиологии
имени Н.Н. Александрова»
доктор медицинских наук,
профессор

М.К.

Н.Е. Конопля

**Подпись
удостоверяю**

Специальность
В.В. Дашко
21.08.2024

