



ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Салаха А. А. Абушанаба «Особливості перебігу лімфом із врахуванням поліморфізму генів *Trp53, L-тус, CYP2D6, CYP2C19*», представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.31 – гематологія і трансфузіологія

Актуальність теми дослідження. На сучасному етапі персоніфікованої медицини одним із найважливіших завдань лікування пацієнтів з лімфомами є визначення терапії для кожного типу лімфоїдних пухлин з урахуванням біологічних особливостей пухлини і унікальності генотипу пацієнта.

Імовірність виникнення ускладнень у хворих на неходжкінські лімфоми (НХЛ) різна. На сьогоднішній день нагромаджено новітні наукові дані щодо патогенезу НХЛ, виникнення медикаментозної резистентності, імунних порушень, особливостей ускладнень хіміотерапії (ХТ) та ролі спадкових чинників у їх розвитку. Водночас, незважаючи на наявність значної кількості наукових розробок з питань діагностики та лікування пацієнтів із НХЛ, у т.ч. й затвердження на державному рівні протоколів надання медичної допомоги хворим на гематологічні захворювання, проблема ефективного лікування та прогнозування ускладнень ХТ дотепер залишається складною та невирішеною.

Таким чином, пошук нових підходів до диференційованої терапії НХЛ, зокрема Д-В-ККЛ і ЛМЛ, є своєчасною і практично значущою та органічно вливається в процес сучасних наукових досліджень, присвячених проблемі Д-В-ККЛ і ЛМЛ, а дисертація Салаха А. А. Абушанаба, присвячена вивченню особливостей перебігу лімфом із врахуванням поліморфізму генів *Trp53, L-тус, CYP2D6, CYP2C19* є пріоритетним напрямом розвитку сучасної гематології та не викликає жодних сумнівів.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами. Дисертаційна робота Салаха А. А. Абушанаба є фрагментом ініціативно-пошукових науково-дослідних робіт кафедр гематології та трансфузіології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України за темами: «Вивчення закономірностей формування

і удосконалення методів діагностики, лікування хронічних мієлопроліферативних, лімфопроліферативних захворювань і депресій кровотворення», номер державної реєстрації 0110U000320 (термін виконання 2010–2014 рр.); «Вивчення закономірностей формування і удосконалення методів діагностики, лікування, хронічних мієлопроліферативних, лімфопроліферативних захворювань і депресій кровотворення і оптимізація їх лікування та трансфузіологічного забезпечення», номер державної реєстрації 0115U002159 (термін виконання 2015–2019 рр.), яких автор є безпосереднім співвиконавцем.

Дана робота – це перша спроба надання цілісної характеристики клініко-лабораторних, біохімічних показників та стану генетичних і молекулярно-біологічних маркерів у пацієнтів із НХЛ, зокрема Д-В-ККЛ і ЛМЛ, та використання як додаткових критеріїв для прогнозування виникнення побічних токсичних ефектів при проведенні поліхіміотерапії (ПХТ) і, відповідно, підвищення ефективності лікування пацієнтів з означеним захворюванням. Тобто, вважаємо незаперечною як наукову, так і практичну цінність проведеного дослідження.

Основні наукові положення, висновки і рекомендації, що сформульовані у дисертаційному дослідженні, ступінь їх обґрунтованості і достовірність. Основні наукові положення, розроблені дисертантом, обґрунтовані достатнім обсягом фактичного матеріалу – обстежено 121 пацієнта (70 із Д-В-ККЛ та 51 із ЛМЛ). Усім пацієнтам діагноз було встановлено за класифікацією пухлин кровотворної і лімфоїдної тканин ВООЗ (2008). Залежно від стадії перебігу Д-В-ККЛ і ЛМЛ усіх хворих, залучених у дослідження, було розподілено на репрезентативні групи. Критеріями включення до дослідження відповідали 34 пацієнти з Д-В-ККЛ і 29 пацієнтів із ЛМЛ; контрольну групу для оцінки лабораторних параметрів склали 25 первинних донорів Станції переливання крові Південно-Західної залізниці. Під час дисертаційного дослідження дисертант опанував та застосував загальноклінічні, лабораторні,

молекулярно-генетичні, статистичні методи, які є сучасними, визнаними в клінічній медицині і, зокрема, в гематології, інформативними та адекватними поставленій меті та завданнях. Для виявлення достовірності досліджуваних показників дисертантом проведено сучасний математико-статистичний аналіз з використанням параметричних і непараметричних методів варіаційної статистики.

Наукова новизна дисертаційної роботи. На підставі проведених загальноклінічних, біохімічних, молекулярно-генетичних та спеціальних методів дисертант отримав вагомі результати, що поглибили знання про перебіг та молекулярно-біологічні особливості Д-В-ККЛ і ЛМЛ. Цінним науковим доробком дисертанта є уточнюючі дані стосовно комплексного взаємозв'язку загальноклінічних, клініко-гематологічних та молекулярно-генетичних показників у пацієнтів із Д-В-ККЛ і ЛМЛ на вірогідність виникнення токсичних ускладнень при проведенні ПХТ. Дисертантом запропоновано комплекс показників, які можуть бути використані в якості додаткових для надання оптимальної оцінки можливого вибору терапії у хворих на НХЛ. Результати роботи розширюють знання про вплив комбінацій генотипів по гену *CYP2D6*4* і гену *CYP2C19*2* на виникнення токсичності при проведенні ПХТ у пацієнтів із Д-В-ККЛ. Встановлені ризики виникнення гематологічної, печінкової і нефрологічної токсичності з урахуванням комбінації генів *Trp53*, *L-тус*, *CYP2D6*, *CYP2C19*. Застосувавши сучасні методи математичного опрацювання матеріалу, Салах А. А. Абушанаб встановив та статистично обґрунтував наявність вірогідних кореляційних взаємозв'язків між даними клінічних, лабораторних і молекулярно-генетичних показників. Дисертант зробив низку переконливих висновків щодо прогнозування виникнення токсичних ускладнень при лікуванні пацієнтів із Д-В-ККЛ і ЛМЛ. Для поглиблення уявлень про ризики розвитку токсичних ускладнень у пацієнтів із Д-В-ККЛ вперше проаналізовано моделі ген-генної, ген-факторної взаємодії. Надостовірнішою моделлю ризику розвитку гематологічної токсичності виявилась трилокусна, що також включала

поліморфізм гена CYP2D6*4, середній рівень тромбоцитів і ЛДГ в період маніфестації захворювання. Єдина достовірна модель ризику розвитку печінкової токсичності містила три локуси: поліморфізм гена CYP2D6*4, АЛТ, ЛДГ. Установлено достовірні моделі ризику розвитку нефрологічної токсичності, якими є однолокусна і трилокусна, але трилокусна, що включала поліморфізм гена L-тус, стадію захворювання і ЛДГ, вирізнялась вірогідно вищою точністю.

Практична значимість. Запропоновані дисертантом прогностичні схеми дають можливість прогнозувати вірогідність виникнення та попередити ускладнення ХТ, провести лікування вчасно, без затримок, без редукції доз хіміопрепаратів, що, в цілому, покращить ефективність лікування пацієнтів із НХЛ.

Повнота викладення наукових положень, висновків і рекомендацій в опублікованих працях. Основні наукові положення дисертації були оприлюднені та обговорювались на міжнародних та вітчизняних конгресах, науково-практичних конференціях, засіданнях. За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових праць, з них – 3 статті у фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, 4 – в журналах, що входять до міжнародних науково-метричних баз даних, 8 – тези доповідей, що підтверджує пріоритетний напрямок і наукову новизну досліджень дисертанта. Зміст дисертаційної роботи повністю відображено в опублікованих працях.

Автореферат оформлений згідно з існуючими вимогами, повністю розкриває зміст та основні положення дисертації.

Оцінка змісту дисертації, зауваження щодо її оформлення. Дисертаційна робота Салаха А. А. Абушанаба побудована за традиційною схемою, викладена російською мовою на 139 сторінках машинопису (з них – 113 сторінок основного тексту), складається з вступу, огляду літератури, опису матеріалу і методів, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та

узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, який містить 213 назв робіт, з яких переважна більшість латиницею – 186 посилань. Робота гарно ілюстрована – 33 таблиці, 7 рисунків, схарактеризовано 4 клінічних приклади.

Структура дисертації чітко й логічно організована та заслуговує схвальної оцінки. Вступна частина є своєрідним авторським кредо, сконденсованим викладом принципів, на яких ґрунтується вся робота. У вступі вичерпно й доказово умотивовано актуальність поставленої проблеми, наукова новизна одержаних результатів, окреслено основне коло питань, які висвітлює автор у роботі, визначено шляхи розв'язання поставлених завдань. Переконливо сприймається визначення дослідником мети роботи, її об'єкта й предмету, практичного значення тощо.

Розлоге коло цікавих у науковому і пізнавальному аспектах, актуальних і важливих питань порушено дисертантом у огляді літератури. Він добре структурований на 3 підрозділи, у яких автор здійснює сучасну інтерпретацію проблеми лімфом. Тут дисертант зводить у систему великий за обсягом матеріал, робить цікаві узагальнення, наводить оригінальні спостереження. Даний розділ багатий інформаційним матеріалом, що вважаємо особливо цінним. Зміст повністю розкриває назву даного розділу. Кожен підрозділ аргументовано витікає за змістом із попереднього. Огляд літератури характеризується широким колом залучених наукових матеріалів та сучасних авторів, вагомих клінічних досліджень світових дослідницьких центрів, глибиною і виваженістю узагальнень, написаний грамотно і свідчить про високу поінформованість автора стосовно обраної наукової проблеми. Дисертант аргументовано робить висновки щодо невирішених проблем і завдань, вдало обґрунтовує актуальність і перспективність проведення власного дисертаційного дослідження.

Другий розділ дисертації «Матеріали і методи дослідження» теж вдало розбитий на підрозділи, у яких наведена ємна характеристика об'єктів та методів клінічних, лабораторних, молекулярно-генетичних досліджень

і спеціальних спостережень. В окремий підрозділ виокремлена інформація, що присвячена статистичним методам обробки матеріалу. Дисертант надає переконливі аргументи щодо вибору саме застосованих методик із доведенням їхніх переваг. Такий системний підхід свідчить про обізнаність автора з методологією планування й проведення та вибору оптимальних шляхів реалізації теми дослідження. Клінічні, молекулярно-генетичні і спеціальні дослідження включають пріоритетні напрями роботи автора та висвітлюють сутність роботи.

У наступних трьох розділах дисертаційного дослідження автор наводить результати власних досліджень. Проводить аналіз клінічних особливостей НХЛ, досліджує асоціацію поліморфізму генів з розвитком різних видів токсичності ХТ. Розділи 3–7 написані виважено, грамотно, добре структуровані. Кожний розділ дисертації Салаха А. А. Абушанаба закінчується стислим та водночас ґрунтовним висновком, у якому подається узагальнена характеристика основних порушень у пацієнтів із Д-В-ККЛ і ЛМЛ, біологічних особливостей та їх впливу на клінічний перебіг НХЛ.

У розділі, де автор аналізує та узагальнює результати досліджень, зроблено детальний аналіз отриманих даних. Дисертант характеризує виявлені зміни не відокремлено, а цілісно, у контексті загальної ситуації – особливостей інших порушень у пацієнтів із Д-В-ККЛ і ЛМЛ, які склали основу висновків. Висновки логічно випливають з результатів роботи, відображають як наукову (висновок 3, 4, 5, 6), так і практичну (висновок 1, 2) значимість.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення. Однак, маю низку зауважень до поданої дисертації. Слід зазначити деяку перевантаженість огляду літератури розкриттям питань патогенезу при Д-В-ККЛ і ЛМЛ. На наш погляд, дисертація дещо перевантажена ілюстративним матеріалом у вигляді таблиць, на наш погляд, частину їх можна було б представити графічно. Кількість рисунків є адекватною. У тексті роботи мають місце поодинокі описки, стилістичні помилки. Однак, представлені зауваження принципово не зменшують вагомість результатів дисертаційної роботи

Салаха А. А. Абушанаба і не впливають на достовірність отриманих результатів і сформульованих висновків та цінність практичних рекомендацій.

Аналізуючи список використаної літератури, як позитивний момент, слід відзначити посилання на першоджерела, датовані переважно 2010–2016 роками.

В порядку дискусії маю кілька запитань:

1. Чому Ви оцінювали наявність токсичних ускладнень в обстежених пацієнтів саме після 2–4 курсів поліхіміотерапії?

2. Як, на Ваш погляд, можна коротко окреслити роль позитронно-емісійної томографії як методу діагностики при неходжкінських лімфомах?

3. Яке значення в онкології може мати дослідження сімейства транскрипційних білків *L-myc*?

Заключення

Дисертаційна робота Салаха А. А. Абушанаба «Особливості перебігу лімфом із врахуванням поліморфізму генів *Trp53*, *L-myc*, *CYP2D6*, *CYP2C19*», яку представлено до захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.31 – гематологія і трансфузіологія, є завершеною самостійно виконаною науково-дослідною роботою, у якій зроблено теоретичне узагальнення та запропоновано нове вирішення науково-практичної задачі діагностичного та прогностичного значення молекулярно-генетичних досліджень поліморфізму генів *Trp53*, *L-myc*, *CYP2D6*, *CYP2C19* для прогнозування ризику виникнення мієло-, нефро- та гепатологічної токсичності при проведенні поліхіміотерапії у пацієнтів із дифузними В-крупноклітинними лімфомами і лімфомами з малих лімфоцитів. Отримані результати є вагомим внеском у фундаментальні дослідження щодо генетичних особливостей перебігу та прогресії пухлинного процесу при лімфомах, а також мають практичне значення, оскільки результати генетичних досліджень можуть бути використані для надання допоміжних діагностичних та прогностичних оцінок лікування пацієнтів із означеною патологією, особливо в умовах обмеженого фінансування галузі.

За актуальністю, науковою новизною, теоретичною значимістю і практичною цінністю отриманих результатів, адекватністю методів дослідження робота повністю відповідає п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. за № 567, а її автор, Салах А. А. Абушанаб, заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.31 – гематологія і трансфузіологія.

Офіційний опонент,

завідувач науково-дослідного відділення

хіміотерапії солідних пухлин

Національного інституту раку,

доктор медичних наук, доцент



Л. А. Сивак

Підпис *Сивак Л. А.* Засвідчую
Вчений секретар Національного інституту
раку *Д. / Адетювська К. В. /*