

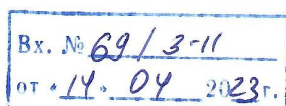
Отзыв официального оппонента

доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России Котиевой Инги Мовлиевны на диссертацию Бакуровой Елены Михайловны по теме «Активность металлоферментов в клетках крови и тканях карцином различной локализации», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. - патологическая физиология

Актуальность избранной темы исследования

Уровни заболеваемости раком легких и раком желудка в России одни из самых высоких. При этом прогноз выживаемости остается неблагоприятным. Данная негативная тенденция во многом обусловлена ранней диссеминацией процесса, развитием резистентности к лучевой и химиотерапии. В связи с этим является актуальным изучение особенностей канцерогенеза данных локализаций с позиций концепции пограничных эпителиев. Согласно концепции, строение, функционирование и реагирование этих эпителиев базируется на ряде общих свойств. Так в их эпителио-стромальных отношениях строма играет ведущую роль в реализации пластической, морфогенетической и защитной функций. Эпителий характеризует высокая интенсивность репаративной регенерации и значительная частота опухолевой трансформации. Для последней характерна выраженная фенотипическая нестабильность, включающая эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП). Именно с развитием ЭМП связаны агрессивные свойства карцином изучавшихся в работе локализаций.

Исследование особенностей активности ряда металлоферментов, обеспечивающих формирование метаболитов – промоторов ЭМП, в комплексе с его морфо-биологическими маркерами в карциномах желудка, колоректального рака, немелкоклеточного рака легких способно существенно расширить современные научные взгляды об указанной концепции. Изучение метаболических особенностей патогенеза ЭМП способствует решению актуальной практической задачи по определению индивидуальных агрессивных свойств эпителиальной опухоли. Данный подход важен для персонализации методов лечения.



Степень обоснованности положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Тщательный анализ современной научной литературы позволил автору определить предмет исследования, сформулировать цель, разработать задачи. Вполне логичен выбор биохимических и ряда морфо-биологических показателей, их последующее сравнительное изучение. В качестве последних использовались показатель клеточной адгезии Е-кадгерин, эпителиальные цитокератины, специфические мезенхимальные маркеры (виментин, α -гладкомышечный актин), позволявшие верифицировать ЭМП. Можно отметить, что кроме тканей были исследованы особенности метаболизма клеток крови и плазмы. Выбор эритроцита и тромбоцита не случаен, оправдан их вовлеченностью в канцерогенез. Так, вследствие дисфункции первого развивается гемическая гипоксия, что способствует формированию агрессивных свойств опухоли. Тромбоциты, как известно, непосредственно вовлечены в регуляцию онкогенеза и метастазирования.

Обоснованности выносимых на защиту положений служит корректно проведенный статистический анализ результатов данного комплексного исследования. Автором использовались методы множественных сравнений, корреляционного, дисперсионного и кластерного анализов. В ходе работы проанализирован достаточный по объёму материал, позволивший сформулировать и обосновать её научные положения, выводы и практические рекомендации. Выводы лаконичны, основаны на результатах исследования, соответствуют поставленным задачам.

Достоверность результатов и научная новизна исследования

Диссертационное исследование Бакуровой Е. М. выполнено на достаточном научно-методическом уровне, основано на исследовании значительного объёма фактического материала. Статистическая обработка полученных данных проведена с учётом требований доказательной медицины. Автор рассматривала и анализировала лишь статистически значимые различия, сопоставляя результаты собственных исследований с опубликованными данными других авторов. Всё перечисленное обеспечивает достоверность полученных результатов и их правильную трактовку.

Новизна результатов исследования обусловлена его комплексным характером, что позволило выявить особенности изменений, сопровождающих

развитие ЭМП, на различных уровнях – молекулярном, клеточном, тканевом. Так, получены новые данные, указывающие на существование альтернативного ресинтеза дезокситимидина, необходимого для формирования дезокситимидилата по «запасному пути» при усилении пролиферации. Одновременно с этим может формироваться фосфорилированная 2-дезоксидрибоза, обладающая ангиогенными эффектами.

Были установлены корреляции для видов активности тимидинфосфорилазы (ТФ) тромбоцитов отекающей крови и опухоли, показана возможность прогнозирования интенсивности пролиферации и ангиогенеза опухоли путем определения видов активности ТФ в тромбоцитах, циркулирующих в регионарном кровотоке.

Впервые в тканях карцином одной локализации и морфологии выявлена их метаболическая неоднородность, нарастание фосфорилазной активности ТФ на фоне дисбаланса активности ферментативных антиоксидантов было сопряжено с формированием агрессивных свойств, развитием эпителиально-мезенхимального перехода.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов

Полученные результаты существенно дополняют теорию патогенеза ЭМП. Указывают на универсальную возможность его стимуляции низкомолекулярными метаболитами, реализуемую эпителиальными опухолями желудочно-кишечного тракта и дыхательной системы. Результаты хорошо согласуются с концепцией о наличии общих свойств у близкородственных эпителиев. Показана значимость изменений активности металлоферментов обмена нуклеозидов и ферментов антиоксидантной системы для формирования агрессивных свойств карцином изученных локализаций. Исследование показало, что дисбаланс процессов антиоксидантной защиты носит распространенный характер в организме больного. Данный факт нуждается в дальнейшем осмыслении, в разработке способов его медикаментозной коррекции. Согласно рекомендациям, материалом могут служить эритроциты крови. По результатам данной работы в качестве чувствительных биохимических показателей их жизнедеятельности предложено исследование особенностей активности глутатионпероксидазы и аденозиндезаминазы.

Также обоснована перспективность определения индивидуальных особенностей активности тимидинфосфорилазы тромбоцитов для

индивидуализации адъювантной химиотерапии, скрининга рецидива процесса.

Общая характеристика работы, оценка полноты представления результатов в научных публикациях

Диссертация написана с соблюдением правил научного стиля, представлена на 293 страницах машинописного текста. Имеет традиционную структуру, иллюстрирована 42 таблицами, 39 рисунками. Список литературы формируют 343 научных источника, в том числе 95 отечественных и 248 зарубежных.

Диссертационная работа логично выстроена. Во введении изложены актуальность и разработанность темы, представлены объект и предмет исследования, его цель и задачи. Даны сведения о научной новизне, сформулированы положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы отражает современные представления об особенностях патогенеза и морфологии ЭМП. Описывает значимость процессов свободно-радикального окисления для его стимуляции. Характеризует роль исследуемых ферментов в процессах пролиферации, апоптоза, ангиогенеза. Указывает на актуальность данного исследования.

Второй раздел содержит данные об использовавшемся в исследованиях материале, способах его обработки. В нем описаны методики по определению активности изучавшихся ферментов методами спектрофотометрии. Даны сведения о других лабораторных, морфологических методах исследований, а также о применявшихся методах статистического анализа.

Следующие пять разделов содержат сведения о результатах исследований. Так, приведенные в третьем разделе данные об особенностях активности исследуемых ферментов обмена нуклеозидов хорошо согласуются с данными других авторов. Представляют интерес результаты по обнаруженным корреляциям трансферазной активности ТФ с интенсивностью экспрессии маркера пролиферации Ki-67 и фосфоорилазной активности фермента с показателем ангиогенеза CD34. Этот результат и предлагаемый подход по одновременному определению как классической активности ТФ, так и её альтернативной трансферазной активности устраняет противоречивость мнений о том, какой именно эффект характерен для фермента. Описана перспективность исследования ТФ в плазме крови, оттекающей от органа и её

тромбоцитах. В плане замечания по оформлению табличного цифрового материала, который в дальнейшем в меньших по объему выборках представлен в виде непараметрических показателей (медиан и квартилей), можно было бы использовать эти показатели описательной статистики во всем массиве цифрового материала.

В двух последующих разделах изложены данные о метаболических различиях по активности антиоксидантных ферментов среди морфологически однородных опухолей, о значимости ксантиноксидазной активности для усиления прооксидантных процессов. Возможно, автор делает акцент именно на этом эффекте фермента. В то же время, видится более целесообразным описание результатов по ксантиноксидазе в третьем разделе, посвященном особенностям обмена нуклеозидов.

Методами статистического анализа установлено, что изменения активности супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГПО) и фосфорилазной активности ТФ наиболее значимы при формировании агрессивного фенотипа карцином. Как в опухолях немелкоклеточного рака легких, так и аденокарциномах желудка и кишечника морфологические признаки ЭМП регистрировали в образцах опухолей, характеризовавшихся высокой фосфорилазной активностью ТФ, а также СОД, но в сочетании с низкой активностью ГПО. Выявленные особенности активности ферментов способствовали сочетанному повышению опухолевых уровней пероксида водорода и фосфорилированной 2-дезоксид-рибозы. Полученные результаты позволили определить возможность стимулирования ЭМП опухоли низкомолекулярными метаболитами, установить на клиническом материале, что сочетанное повышение продукции указанных метаболитов может способствовать кумулированию их регуляторных эффектов.

В шестом разделе описаны особенности метаболизма эритроцитов у онкологических больных. Дисметаболические процессы наиболее выражены в клетках, циркулирующих в регионарном кровотоке. Причем, снижение активности глутатионпероксидазы сопровождается выраженным угнетением активности аденозиндезаминазы, нарастанием уровней малонового диальдегида, обладающего вместе с аденозином цитотоксическими свойствами. Выявленные нарушения метаболизма эритроцитов ведут и к напряженности транспорта газов, и к сокращению периода активной циркуляции эритроцита.

В седьмом разделе приведены данные по содержанию металлов переменной валентности в тканях карцином и клетках крови пациентов. Содержание железа

в тканях карцином было выше, чем в контрольной нетрансформированной ткани. Это трактуется как дополнительный фактор усиления прооксидантных процессов в опухоли, т.ч. за счет неферментативной трансформации пероксида водорода в наиболее токсичный для окружающих тканей гидроксильный радикал. Указана вероятность участия эритроцитов регионарного кровотока в перераспределении уровней железа в тканях.

В восьмом разделе обобщены основные результаты работы, проводится анализ и обсуждение выявленных взаимосвязей. Акцентируются наиболее значимые, с точки зрения автора, метаболические особенности, которые могут непосредственно способствовать активации сигнальных путей, обеспечивающих формирование агрессивных свойств опухоли и её эпителиально-мезенхимальный переход.

Выводы (их семь) соответствуют сформулированным ранее задачам, аргументированы, следуют из результатов выполненного исследования.

Основные результаты работы широко представлены в значительном количестве печатных работ соискателя. Из них 23 статьи опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для публикации основных результатов диссертаций ВАК МОН ДНР, а также ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Помимо этого, 4 статьи опубликованы в зарубежных электронных изданиях, имеется 1 декларационный патент, а также 8 статей написаны без соавторов.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями. Его содержание в полной мере отражает основные положения, представленные в диссертации. Имеющиеся в автореферате таблицы и рисунки достаточно информативны. Выводы и практические рекомендации соответствуют представленным в диссертации.

Замечания по диссертационной работе и вопросы

Замечания принципиального характера отсутствуют. Отдельные недоработки, не умаляющие научно-практическую значимость работы, были отмечены при анализе соответствующих разделов работы.

Заключение

Анализ диссертационного исследования Бакуровой Елены Михайловны на тему «Активность металлоферментов в клетках крови и тканях карцином различной локализации» позволяет заключить, что представленная работа является самостоятельным, завершенным научно-квалификационным трудом в

ходе которого достигнуто новое решение актуальной проблемы патологической физиологии, установившее универсальную роль сочетанного изменения активности металлоферментов обмена нуклеозидов и антиоксидантной системы в развитии агрессивного фенотипа близкородственных эпителиальных опухолей легких и желудочно-кишечного тракта.

Диссертационная работа Бакуровой Елены Михайловны, представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. – патологическая физиология, полностью соответствует критериям, установленным п. 2.1 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Совета Министров ДНР от 27.02.2015г. № 2-13, а также п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г (в редакции Постановлений Правительства РФ от 11.09.2021 № 1539, с изменениями, внесенными Постановлением Правительства РФ от 26.05.2020 № 751, от 11.09.2021 № 1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. – патологическая физиология.

Я, Котиева Инга Мовлиевна, даю согласие на автоматизированную обработку персональных данных

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук, доцент,
профессор кафедры патологической
физиологии ФГБОУ ВО РостГМУ
Минздрава России

Инга Мовлиевна Котиева
«15» *февраля* 2023 г.

Подпись Котиевой И.М. заверяю:
Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
д.м.н., доцент

Сапронова Н.Г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России)
344022, Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, 29, т. (863) 250-42-00, e-mail: okt@rostgmu.ru

*Отзв оф. оппонента поступил в
ИС 02.2.001.04 (А 01.022.051) 14 апреля 2023
Врио ученого секретаря ИС 02.2.001.04 (Док.
г.м.н. Сапронова Н.Г.)*