

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора
Михайличенко Вячеслава Юрьевича 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 темы диссертационного исследования

По данным Международного агентства по изучению рака GLOBOCAN во всем мире наблюдается не только рост заболеваемости раком, но и смертности от него. Данная тенденция устойчивая. Согласно прогноза этого агентства к 2040 году общее число случаев может составить 28,4 миллиона. Как и прежде, одними из «лидирующих» локализаций по числу выявленных случаев рака как у мужчин, так и у женщин являются рак легких, рак желудка и колоректальный рак. По-прежнему в большинстве случаев опухолевый процесс диагностируется на поздних стадиях. Его лечение является комбинированным, поэтому широко применяется химиолучевая терапия. Несмотря на использование как адъювантной, так и неoadъювантной полихимиотерапии внутриартериально, эндолимфально, регионарно, карциномы изучавшихся в работе локализаций характеризует высокая смертность из-за их химио и радиорезистентности. К сожалению, независимо от метода терапии (химиопрепарат, таргетный агент, иммунологический метод), резистентность характерна как для местнораспространенных, так и для прогрессирующих стадий рака.

Определение наилучшей стратегии преодоления лекарственной резистентности остается крайне сложной задачей по причине внутриопухолевой гетерогенности и сложности эволюции прогрессирования опухоли. В сложившейся ситуации исследование патогенетических особенностей формирования агрессивных свойств опухоли является актуальным. Это необходимо для индивидуализации химиотерапии, для разработки новых стратегических подходов в лечении, учитывающих этиопатогенетическую значимость каждого компонента. Например, известно, что обменные процессы в поликлональных опухолевых клетках изменчивы, зачастую подвержены регуляторному воздействию низкомолекулярных метаболитов, в частности, активных форм кислорода. Также известно, что на формирование опухолевого полиморфизма влияют компоненты стромы, например, активированные макрофаги. В отличие от работ по изучению особенностей биологии опухоли в изолированных клеточных культурах, где

Вх. № 73 / 3-11
от « 14 » 04 2023 г.

нет их гетерогенности, отсутствует стромальный компонент, данное исследование выполнено на клиническом материале.

Учитывая неблагоприятные тенденции по росту заболеваемости опухолями исследовавшихся локализаций, тема диссертационной работы Бакуровой Е. М. актуальна, а проведенное исследование является своевременным.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Представленная работа свидетельствует о значительном объеме выполненных исследований, как с практической, так и с теоретической точек зрения. Цель и задачи исследования сформулированы с учетом современных научных представлений о весомости вклада ряда метаболитов в реализацию опухолю программ апоптоза, пролиферации, ангиогенеза. Выбор предмета исследования полностью обоснован.

Автором проработан обширный клинический материал. Особенности метаболизма 163 эпителиальных опухолей различных локализаций изучались в сравнении с нетрансформированными смежными тканями, служившими их индивидуальным контролем. Результаты биохимических исследований сопоставлены с особенностями опухолевой экспрессии эпителиальных и мезенхимальных маркеров. При анализе результатов учитывался характер распределения данных, корректно использовались статистические методы.

Научные положения, выносимые на защиту, обоснованы и реализуют цель исследования. Выводы аргументированы, следуют из содержания работы, соответствуют поставленным задачам.

Результаты работы имеют теоретическое значение. Автором расширена концепция патогенеза эпителиально-мезенхимального перехода опухоли (ЭМП). Также расширено представление о патогенезе «синдрома старения эритроцитов», ведущего к развитию канцерассоциированной анемии. Показано, что в эритроцитах это может вести к одновременному нарастанию уровней аденозина и пероксида водорода, токсичных при их избытке. Это делает подобные исследования перспективными для использования в клинической практике. Придает диссертационной работе Бакуровой Е. М. помимо теоретического и практическое значение.

Практические рекомендации обоснованы. Это позволило автору разработать и запатентовать «Способ ранней диагностики опухолевого процесса», внедрить результаты работы в практическую деятельность специализированных лечебных учреждений здравоохранения ДНР – Республиканского онкологического центра имени проф. Бондаря Г. В. и ДОКТМО МЗ ДНР.

Обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций,

сформулированных в диссертации, послужила и многолетняя публикационная активность автора. Двадцать три статьи напечатано в рецензируемых специализированных изданиях, рекомендуемых для публикации результатов диссертационных исследований как ВАК ДНР, так и ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Это свидетельствует о высоком методическом уровне работы. Из них 10 статей опубликовано в изданиях, входящих в ядро РИНЦ, индексируемых в международных наукометрических базах. О самостоятельности соискателя, зрелости его научных взглядов свидетельствует тот факт, что из 39 статей, опубликованных по результатам диссертационной работы, 8 статей написаны без соавторов.

Достоверность результатов и научная новизна исследования

Работа выполнена на клиническом материале, образцы тканей опухолей получали в послеоперационном материале. Критерием исключения служило проведение неоадьювантной химиотерапии. Математической обработке подвергались данные о ферментативной активности лишь эпителиальных опухолей после верификации их морфологии. Методы описательной статистики и дальнейший анализ производился с учетом характера распределения данных. Для корректного сопоставления результатов исследования использованы критерии Вилкоксона, Манна-Уитни. Различия между тремя и более группами устанавливались с помощью критерия множественных сравнений Краскела-Уоллиса. Для определения корреляционных связей рассчитывался ранговый коэффициент корреляции Спирмена, коэффициент парной корреляции Кендалла.

Впервые описаны корреляции видов активности ТФ с интенсивностью опухолевой экспрессии CD34, Ki-67, являющихся показателями ангиогенеза, пролиферации. Выявлена прямая связь видов активности ТФ в опухоли с их активностью в плазме крови, оттекающей от пораженного органа и её тромбоцитах, а также в богатой тромбоцитами плазме периферической крови. Это позволило предложить более доступный материал для исследований индивидуальных особенностей активности ТФ, связанной как с интенсивностью ангиогенеза, так и особенностями пролиферации.

Впервые установлено, что нарастание активности супероксиддисмутазы и тимидинфосфорилазы на фоне низкой активности глутатионпероксидазы способствуют одновременному повышению опухолевой продукции и пероксида водорода, и 2-дезоксирибозы. Эти образцы карцином характеризовались наличием признаков перехода – снижением или утратой экспрессии Е-кадгерина, цитокератинов, наличием мезенхимальных маркеров.

Получены новые данные о системном характере дисбаланса процессов

свободно-радикального окисления в организме больных, что в эритроцитах сопровождалось выраженными нарушениями метаболизма. Впервые установлено, что повышение уровней железа в опухоли, усиливающего окислительный стресс, может быть обусловлено деградацией гемоглобина.

Благодаря использованию кластерного и дисперсионного анализа для карцином немелкоклеточного рака легких, аденокарцином желудка и кишечника выявлена возможность метаболического стимулирования ЭМП. Описана частная схема патогенеза ЭМП, а её универсальный характер определен исследованием особенностей активности металлоферментов в карциномах трех различных локализаций, характеризующихся агрессивным течением.

Общая характеристика работы

Диссертационная работа изложена на 293 страницах отформатированного текста. Состоит из введения, обзора литературы, 5 разделов собственных исследований, содержит их анализ и обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации, список литературы. Иллюстрирована 39 рисунками и 42 таблицами. Список цитируемой литературы содержит 343 источника, опубликованных преимущественно за последние 5 лет, т.ч. 248 зарубежных.

Обзор литературы хорошо проанализирован и описан, обосновывает актуальность данного исследования, целесообразность выбранных направлений. Результаты современных научных исследований используются автором в дальнейшем при обобщении и трактовке результатов работы.

Результаты собственных исследований изложены в пяти разделах. В частности, в РАЗДЕЛЕ 3 и его подразделах представлены данные по исследованию особенностей активности металлоферментов обмена нуклеозидов в карциномах немелкоклеточного рака легких, аденокарциномах желудка и кишечника; представлен материал по особенностям их активности в плазме крови и её тромбоцитах; проанализирована связь между ферментативной активностью и уровнями экспрессии показателей ангиогенеза и пролиферации. В РАЗДЕЛЕ 4 описаны результаты по особенностям опухолевой активности ферментов антиоксидантов в этом же материале. В следующем разделе описаны результаты кластерного и дисперсионного анализов, выявивших метаболическую неоднородность для образцов тканей опухолей одной локализации и морфологии, устанавливается её взаимосвязь с формированием агрессивного фенотипа опухоли. В РАЗДЕЛЕ 6 были включены результаты по исследованию особенностей метаболизма эритроцитов у онкологических больных. РАЗДЕЛ 7 завершает описание результатов исследования, содержит данные по определению содержания металлов переменной валентности в тканях карцином и клетках крови пациентов. В

РАЗДЕЛЕ 8 изложен анализ результатов и их обсуждение.

Выводы диссертационного исследования обоснованы, логично вытекают из сформулированных во введении задач.

Автореферат по своему содержанию, структуре отображает рукопись диссертации. В нем в достаточной степени отражены ключевые результаты и основные положения работы. Представленные в нем иллюстрации информативны.

Замечания по диссертационной работе и вопросы

Проведенная работа в целом, её объем и стиль изложения, а главное значимость результатов заслуживают положительной оценки. Однако есть следующие замечания:

- при написании работы соискатель не придерживается традиционной схемы, именуется смысловые блоки РАЗДЕЛ 1, 2, 3 и так далее, а не ГЛАВА.... (хотя это допускается);

- некоторые разделы объемны, перегружены фактическим материалом, однако при этом в них отсутствует структурированное резюме, что затрудняет восприятие материала.

Данные замечания не принципиальны, не снижают значимость работы.

При ознакомлении с диссертацией возникли вопросы дискуссионного и уточняющего характера:

1. Что наиболее существенно при формировании агрессивного фенотипа карциномы – оксидативный стресс и его интенсивность или дисбаланс активности антиоксидантов ферментативной природы?
2. Фермент тимидинфосфорилаза, несомненно, обладает ангиогенным, пропролиферативным, антиапоптозным эффектами, но не является, например, непосредственным митогеном эндотелиальных клеток. По Вашему мнению, какая из многочисленных функций первична при ЭМП?

Заключение

Диссертация Бакуровой Елены Михайловны на тему «Активность металлоферментов в клетках крови и тканях карцином различной локализации», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. - патологическая физиология, является самостоятельной, завершенной научной работой, результаты которой раскрывают патогенетическую значимость изменений активности металлоферментов обмена нуклеозидов и ферментов антиоксидантной системы в реализации ЭМП перехода карциномами различной локализации.

По своей актуальности, объему выполненных исследований, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертационная работа

