

УТВЕРЖДАЮ:

Директор

Института неотложной и
восстановительной хирургии
имени В. К. Гусака МЗ ДНР

д.мед.н., профессор

Э. Я. Фисталь

20 марта 2023 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации о диссертации Бакуровой Елены Михайловны на тему «Активность металлоферментов в клетках крови и тканях карцином различной локализации», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. – патологическая физиология.

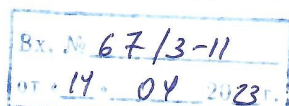
Актуальность темы исследования, связь с государственными научными программами

Ежегодно канцер реестрами регистрируется значительное число новых случаев рака, сохраняется высокая смертность. Лидирующими в этой статистике остаются рак легких и рак желудка. Среди причин высокой летальности может быть указан высокий удельный вес случаев рака, выявляемого на поздних стадиях, когда опухоль характеризуют её высокий метастатический потенциал, развитие химиорезистентности. Известно, что индивидуальные агрессивные свойства карцином, реализуются при их эпителиально-мезенхимальном переходе. В то же время, отсутствуют программы его скрининга.

В работе основное внимание уделено исследованию метаболических особенностей карцином легких, желудка, кишечника, сопровождающих развитие их агрессивных свойств. Изучена активность ряда металлоферментов, участвующих в формировании метаболических стимулов по усилению ангиогенеза, инвазии, метастазирования, устойчивости к апоптозу.

В результате исследования определены биохимические показатели, сопряженные с развитием эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП), а также предложен альтернативный материал для исследований, что способствует решению практической проблемы скрининга ЭМП.

Методологический подход, используемый для достижения цели запланированной диссертационной работы, логичен. Используемые методы исследования позволяют решать поставленные задачи. Диссертационная работа Бакуровой Е. М. выполнялась в соответствии с основным планом НИР ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького. Исследования проводились в рамках нескольких комплексных НИР, т.ч. с номерами госрегистрации № 0108U001351 и № 02010698. Научный вклад соискателя состоит в исследовании



особенностей активности ферментов обмена нуклеозидов и антиоксидантной системы в тканях карцином основных локализаций, сопряженных с развитием их индивидуальных агрессивных свойств, определении их взаимосвязи с активностью в плазме и клетках крови. Выводы и рекомендации, сформулированные по результатам исследования, являются необходимыми для решения проблемы онкомониторинга.

Обоснованность основных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Аргументация основных положений работы, представленных к защите, выводов и рекомендаций подтверждается достаточным количеством обследованных больных раком легких, раком желудка и кишечника.

Для статистической обработки полученных результатов были корректно применены непараметрические методы описательной статистики, исследованы корреляционные связи между изученными показателями, проведен кластерный и дискриминантный анализ, позволившие выявить неоднородность метаболизма среди карцином одной локализации и морфологии, установить связь с индивидуальными особенностями ангиогенеза, пролиферации и другими морфологическими признаками ЭМП. Предложенные соискателем рекомендации по использованию в качестве материала для исследований плазмы крови, богатой тромбоцитами также статистически обоснованы. Выявленные корреляции видов активности тимидинфосфорилазы в этом материале с её активностью в тканях опухоли, а также с уровнями экспрессии маркеров ангиогенеза и пролиферации (CD34, Ki-67) обосновывают возможность использования ферментативного теста для онкомониторинга.

Помимо тромбоцитов плазмы была изучена активность ряда ферментов в эритроцитах крови, что позволило определить наиболее чувствительные из них, связанные со снижением жизнеспособности эритроцитов, с риском развития анемии.

Можем отметить, что научные положения, выносимые на защиту, а также выводы и практические рекомендации обоснованы, следуют из результатов диссертации.

Основные научные результаты и их новизна

Впервые было установлено, что опухоли одной локализации и морфологии метаболически неоднородны по активности антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и активности тимидинфосфорилазы. При исследовании гомогенатов тканей опухоли впервые выявлены патогенетические взаимосвязи метаболических изменений обмена нуклеозидов и H_2O_2 с формированием индивидуальных агрессивных черт среди опухолей одной локализации и морфологии. Впервые на клиническом материале установлена возможность метаболического стимулирования эпителиально-мезенхимального перехода тканевыми метаболитами –

продуктами реакций – пероксидом водорода и 2-дезоксид-рибозо-1-фосфатом.

Впервые показана информативность определения исследуемых металлоферментов в плазме венозной крови, оттекающей от органа, и её тромбоцитах, получаемых во время оперативного лечения. Доказано их значение в качестве показателей, чья активность коррелирует с активностью данных ферментов в опухоли. Для наблюдений в динамике в качестве материала показана перспективность использования тромбоцитов периферической крови.

Теоретическая значимость полученных результатов

Расширены представления об индивидуальных особенностях активности металлоферментов обмена нуклеозидов и антиоксидантной системы в карциномах различной локализации, а также об их взаимосвязи с развитием индивидуальных агрессивных свойств опухоли. В частности, выявлены корреляции с усилением ангиогенеза, изменением пролиферации. Установлено, что выявленный дисбаланс активности антиоксидантных ферментов носит распространенный характер. Помимо карцином, наблюдается как в нетрансформированных тканях, так и в эритроцитах периферической крови. В них усиление прооксидантных процессов было связано со снижением жизнеспособности, что повышает риск развития анемии.

Новые данные об особенностях патогенеза эпителиально-мезенхимального перехода, опосредующего развитие индивидуальных агрессивных свойств эпителиальных опухолей различных локализаций, могут быть внедрены в учебный процесс кафедр патологической физиологии, биологической химии, патологической анатомии, использованы в образовательной деятельности для студентов, интернов, ординаторов, аспирантов.

Практическая значимость полученных результатов

Получены новые данные о взаимосвязи видов активности тимидинфосфорилазы в опухолях с формированием их индивидуальных агрессивных свойств. Это позволяет использовать одновременное определение фосфорилазной и трансферазной активности фермента в качестве прогностического критерия формирования агрессивного фенотипа конкретной опухоли. Внедрению в клиническую практику данного теста может способствовать установленная корреляция видов активности тимидинфосфорилазы в плазме крови, оттекающей от органа, и её тромбоцитах с особенностями активности в тканях опухоли. Работа с данным материалом проще и быстрее по сравнению с гомогенизированием тканей.

Является перспективным определение активности аденозиндезаминазы и глутатионпероксидазы в эритроцитах периферической крови в качестве биохимического теста снижения жизнеспособности эритроцитов и прогноза развития анемии.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты диссертационного исследования практически значимы. Определение видов активности тимидинфосфорилазы в плазме периферической крови, богатой тромбоцитами может служить биохимическим показателем опухолевой прогрессии, развития агрессивных свойств. Поскольку в плазме, оттекающей от органа и её тромбоцитах установлена корреляция с фосфорилазной и трансферазной активностью фермента в тканях опухоли, перспективны для внедрения в клиническую практику.

При этом интересным для практического использования является участие фермента в метаболизме 5-фторурацила и препаратов его группы. Автор считает возможным исследование индивидуальных особенностей ферментативной функции тимидинфосфорилазы для индивидуализации адъювантной химиотерапии препаратами группы 5-фторурацила. Предлагает в качестве информативного материала использование получаемой интраоперационно плазмы, оттекающей от органа, богатой тромбоцитами.

Считаем целесообразным в дальнейшем продолжить исследования в данном направлении.

Общие замечания

Существенных замечаний по содержанию диссертации нет. Работа написана литературным русским языком, количество ошибок минимально. В качестве замечания можно отметить, что некоторые таблицы с результатами статистической обработки содержат большой массив цифровых данных, что затрудняет их интерпретацию.

Заключение

Диссертация представляет собой завершенную научно-исследовательскую работу на актуальную тему. На основании собственных экспериментальных исследований, автором установлена патогенетическая взаимосвязь между особенностями прооксидантных процессов, продукцией 2-дезоксид-рибозо-1-фосфата и формированием индивидуальных агрессивных свойств среди опухолей одной морфологии и локализации. Выявленные биохимические показатели, сопряженные с развитием эпителиально-мезенхимального перехода, а также альтернативный материал, предложенный для исследований, помогают решению практической проблемы скрининга развития индивидуальных агрессивных свойств эпителиальной опухоли.

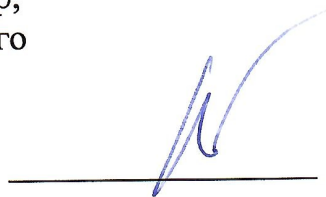
Данное исследование имеет важное теоретическое и практическое значение.

Работа полностью соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», предъявляемым к докторским диссертациям, а

а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. – патологическая физиология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании коллектива специалистов Лаборатории клеточного и тканевого культивирования на базе Института неотложной и восстановительной хирургии имени В. К. Гусака (протокол № 3 от 13 марта 2023 года).

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий Лабораторией клеточного
и тканевого культивирования
ИНВХ им. В. К. Гусака
МЗ ДНР
283045, Российская Федерация,
Донецкая Народная Республика,
г. Донецк, пр. Ленинский, 47
Контактный телефон: +7 (856) 341-44-00
Электронный адрес: iurs@zdravdnr.ru



А. Г. Попандопуло

10 марта 2023 г.

Подпись д. мед. н., профессора Попандопуло Андрея Геннадиевича заверяю:

Начальник отдела кадров
Института неотложной и
восстановительной хирургии
имени В. К. Гусака




Н. В. Лагода

Отзыв ведущей организации
поступил в РС 03.2.001.04
(Д 01.022.05), 14" апреля 2023
Врио уполномоченного секретари
РС 03.2.001.04 (Д 01.022.05)

г.н.и. доцент
Дмитрова О.С.

