

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

М.Е. Стаценко

«20» мая 2017 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕГО УЧРЕЖДЕНИЯ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Агабекова Альберта Икрамбековича на тему: «Патогенетическое обоснование диагностических и прогностических критериев системного действия опухоли на организм в динамике распространения аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки», представленной к защите в диссертационный совет Д 208.094.03 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.03.03 – патологическая физиология.

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ РЕЦЕНЗИРУЕМОЙ РАБОТЫ

Проблемы этиологии и патогенеза злокачественных неоплазий различной локализации, повышения эффективности традиционных методов диагностики и комплексной терапии онкологических заболеваний все больше приобретают значимость не только для различных направлений теоретической и практической медицины, но и социально-значимый характер. Это обусловлено прогрессирующим в последние годы ростом

онкопатологии в различных странах мира, в том числе и в России. Обращает на себя внимание тот факт, что рак толстой кишки занимает одно из лидирующих мест в общей структуре онкологических заболеваний среди женщин и мужчин.

В последние десятилетия достигнуты большие успехи в анализе этиологических факторов и факторов риска развития малигнизации клеток различной морфофункциональной организации, в том числе и рака толстой кишки, в разработке онкогенетических аспектов канцерогенеза, принципов комплексной терапии заболеваний, адаптированной к характеру и стадии распространения опухолевого процесса, локализации опухоли, степени дедифференцировки малигнизированных клеток, их инвазивным свойствам.

Следует отметить, что за развитием малигнизации клеток формируются, согласно общепринятым концепциям следующие стадии канцерогенеза: активации трансформированных клеток и опухолевой прогрессии.

Во многих случаях экспрессии протоонкогенов в организме человека опухолевый процесс не развивается, когда имеют место высокоактивные антионкогенные механизмы защиты. Последние, как известно, включают адекватную активность функции ДНК-репарирующих ферментативных систем клеток, индукторов апоптоза, супрессирующих генов, препятствующих вхождению малигнизированной клетки в митоз. Исключительно важную роль в подавлении канцерогенеза играют антицеллюлярные механизмы защиты, направленные на элиминацию опухолевых клеток из организма. В этом аспекте необходимо отметить значение моноцитарно-макрофагальной системы, гормонального баланса, специфических иммунологических механизмов защиты. Недостаточность антицеллюлярных механизмов защиты организма против онкогенно-трансформированных клеток может предшествовать формированию онкопатологии или прогрессировать по мере развития заболевания в связи с системным действием опухоли на организм.

До настоящего момента практически не изучались состояние антицеллюлярных механизмов защиты против малигнизированных клеток при аденокарциноме восходящего отдела ободочной кишки, а также закономерности системного действия опухоли на организм, проявляющегося прото- или антионкогенными системными функциональными и метаболическими расстройствами организма.

В связи с вышеизложенным актуальность диссертационного исследования Агабекова А.И. на тему «Патогенетическое обоснование диагностических и прогностических критериев системного действия опухоли на организм в динамике распространения аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки» не вызывает сомнений.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ, ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВЫВОДОВ

До настоящего момента усилия теоретиков и клиницистов различных стран направлены в основном на решение проблем онкогенетики, установление инициирующих молекулярно-клеточных механизмов малигнизации клеток различной структурно-функциональной организации, установление общих закономерностей и особенностей развития канцерогенеза при неоплазиях различной локализации, в том числе и при раке толстой кишки. В то же время очевидно, что малигнизация клетки далеко не всегда приводит к формированию последующих стадий канцерогенеза- промоции и опухолевой прогрессии; их развитие в значительной мере определяется состоянием механизмов элиминации опухолевых клеток.

В диссертационном исследовании Агабекова А.И. впервые установлены общие закономерности и особенности паранеопластических расстройств на локальных и местнораспространенных стадиях аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки, позволившие не только расширить сформировавшиеся представления о патогенезе изученной

онкопатологии, но и патогенетически обосновать ряд новых диагностических критериев прогрессирующего развития заболевания.

Следует отметить оригинальность и научную новизну выводов сформулированных на основе результатов собственных исследований паранеопластических расстройств при аденокарциноме восходящего отдела ободочной кишки, которые, безусловно найдут широкую реализацию в практической онкологии.

АНАЛИЗ МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Использованные в работе материал и методы исследования логически и методологически соответствуют цели и задачам диссертационной работы. Обоснованность научных положений и выводов доказывается большим количеством наблюдений пациентов с аденокарциномой восходящего отдела ободочной кишки, достаточным объемом материала исследования, а также высокоинформативными и современными методами исследований.

Исследование было клиническим, открытым и проходило в 2 этапа:

I этап включал комплексное клиничко-лабораторное обследование 188 пациентов с аденокарциномой восходящего отдела ободочной кишки (91 женщина и 97 мужчин) в возрасте от 48 до 75 лет, находившихся на лечении в клинике хирургии и онкологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава России» на базе ОАО «РЖД» НУЗ «Дорожная клиническая больница» в период с 2012 по 2017 гг. В этих целях у всех пациентов для верификации диагноза использовали колоноскопию с морфологическим исследованием (была идентифицирована аденокарцинома восходящего отдела ободочной кишки высокой и средней степени дифференцировки). В то же время, производились сбор анамнеза, пальцевое ректальное исследование прямой кишки, ирригоскопия, УЗИ ОБП, в ряде случаев КТ и МРТ ОБП. Окончательная верификация диагноза, стадирование и тем самым рандомизация групп наблюдений происходили после планового

гистологического исследования в соответствии с современной TNM – классификацией.

Первая группа наблюдения включала 62 пациента с локальными (T1-2N0M0) стадиями заболевания, вторая- 64 пациента с местнораспространенными стадиями (T3-4(a,b)N1-2M0). Группу сравнения составили 62 человека без клинически выраженных проявлений какой-либо патологии.

Группу исключения составили 62 пациента, у которых была диагностирована аденокарцинома восходящего отдела ободочной кишки с отдаленными метастазами.

На II этапе работы проводили клиничко-лабораторное обследование пациентов I группы с локальными стадиями онкопатологии (T1-2N0M0) и II группы с местнораспространенными (T3-4(a,b) N1-2M0) стадиями заболевания в четком соответствии с целью и задачами диссертационной работы. Для этого осуществляли мониторинг показателей метаболического статуса и гормонального баланса, показателей клеточного состава периферической крови, иммунного и цитокинового статусов, состояния сосудистой стенки и коагуляционного потенциала крови в динамике распространения неоплазии с использованием высокоинформативных методов исследования (спектрофотометрических, фотометрических и методов иммуноферментного анализа).

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с помощью программ Statistica (Версия 6.0, «Statsoft, Inc», г. Москва,); «Microsoft Excel, (Microsoft, 2013). Определялись критерий достоверности Стьюдента, достоверность различий, расчет средней арифметической. Достоверными считали различия при $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$.

Все используемые в работе методы комплексного клиничко-лабораторного обследования пациентов были проведены с использованием современной аппаратуры, обеспечивали решение задач установления

закономерностей системных паранеопластических расстройств при аденокарциноме восходящего отдела ободочной кишки, их диагностическое и прогностическое значение при изучении патологии.

Высокая достоверность результатов диссертационного исследования достигалась четкой рандомизацией групп наблюдения пациентов и достаточно большим объемом исследований, использованием современных методов статистического анализа полученных данных и сопоставимостью результатов с данными литературы.

Выводы диссертационного исследования полностью соответствуют его задачам и положениям, выносимым на защиту.

СВЯЗЬ ТЕМЫ С ПЛАНАМИ СООТВЕТСТВУЮЩИХ ОТРАСЛЕЙ НАУКИ И НАРОДНОГО ХОЗЯЙСТВА

Диссертационное исследование Агабекова А.И. выполнено в рамках научного направления ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России. Номер государственной регистрации АААА-А16-116040110005-7.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА РАБОТЫ замечаний не вызывают. Диссертация изложена на 188 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического списка, который включает 138 отечественных и 184 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 15 таблицами и 20 рисунками.

ГЛАВА 1. «Современные представления об этиологии, патогенезе, принципах диагностики и прогнозирования течения рака толстой кишки (Обзор литературы)»

Заслуживает высокой оценки содержание обзора литературы, включающее анализ современных концепций канцерогенеза, и в частности

этиологических факторов и факторов риска развития рака толстой кишки, онкогенетических и молекулярно-клеточных механизмов формирования этой патологии, а также традиционных принципов диагностики.

Давая оценку онкогенетическим и молекулярно-клеточным механизмам развития рака толстой кишки, автор останавливается на характере мутаций и их фенотипических проявлениях, признаках морфологического, метаболического и функционального атипизма опухолевых клеток.

Один из разделов обзора литературы включает анализ современных данных о закономерностях развития системных паранеопластических расстройств при неоплазиях различной локализации, в том числе при раке толстой кишки, в частности сопутствующих канцерогенезу, иммунодефицитных состояний, нарушений цитокинового и метаболического статусов. В то же время автором делается акцент на отсутствии систематизированных сведений в литературе о характере паранеопластических расстройств при аденокарциноме восходящего отдела ободочной кишки на организм. Последнее делает очевидным необходимость изучения этих аспектов патологии для расширения диагностических и прогностических критериев развития патологии, особенно при клинически не манифестирующих метастазах, а также оценки эффективности комплексной терапии, общесоматического статуса пациента.

Глава 2 «Материалы и методы исследования. Клинико-лабораторная характеристика обследуемого контингента пациентов».

Используемые в работе традиционные методы обследования онкологических для верификации диагноза, рандомизации групп наблюдений, безусловно, современны и информативны. В то же время автором четко описан и комплекс клинико-лабораторных исследований больных, направленный на решение задач диссертационной работы, в частности для

оценки метаболического, иммунного, цитокинового статусов, гормонального баланса крови.

Клинико-лабораторное обследование проводилось у двух групп наблюдений: первая группа наблюдения включала 62 пациента с локальными (T1-2N0M0) стадиями заболевания, вторая- 64 пациента с местно-распространенными стадиями (T3-4(a,v)N1-2M0). Группу сравнения составили 62 человека без клинически выраженных проявлений какой-либо патологии.

У 62 пациентов была диагностирована аденокарцинома восходящего отдела ободочной кишки с отдаленными метастазами, в связи с этим в указанной группе наблюдения проведены лишь традиционные методы обследования.

В главе дается подробное описание используемых методов исследований с перечнем основных изучаемых показателей. Главу завершает сведение об используемом методе статистической обработки полученного материала, адекватным для анализа медико-биологических исследований.

Глава 3 «Закономерности системных паранеопластических метаболических расстройств и изменений гормонального баланса при аденокарциноме восходящего отдела ободочной кишки» отражает характер изменений системных метаболических расстройств, а также гормонального баланса на локальных и местнораспространенных стадиях аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки, акцентирует внимание на их патогенетической взаимосвязи в аспекте формирования синдрома системного воспалительного ответа при раке толстой кишки. Оценка метаболических расстройств проведена на основе мониторинга показателей белкового спектра крови, электролитного баланса, уровня глюкозы, мочевины, общего билирубина в крови, а также состояния процессов липопероксидации и антирадикальной системы крови.

Для оценки гормонального баланса определяли содержание в крови пациентов уровня СТГ, АКТГ и кортизола.

Установлено, что метаболическими показателями системного действия опухоли на организм на локальных стадиях аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки являются гипогликемия и повышенный уровень в крови острофазного С-реактивного белка, при отсутствии изменений электролитного баланса, содержания в крови альбуминов и глобулинов, мочевины и билирубина.

На местнораспространенных стадиях опухолевого процесса (Т3–4(а,в)N1-2M0) отмечены прогрессирующие гипогликемия и повышение содержания в крови С-реактивного белка, а также диспротеинемия и нарушения электролитного баланса в виде гипокалиемии, гипонатриемии.

Установлено, что к числу закономерностей паранеопластических расстройств при аденокарциноме восходящего отдела ободочной кишки относятся активация процессов липопероксидации и недостаточность антиоксидантной системы крови, прогрессирующие по мере распространения неоплазии.

В указанной главе обнаружены и новые закономерности системных паранеопластических расстройств при аденокарциноме ободочной кишки, в виде развития гормонального дисбаланса.

Так, на локальных стадиях заболевания происходило усиление продукции АКТГ и кортизола и соответственно увеличение их содержания в крови. На местнораспространенных стадиях уровень кортизола в крови резко возрастал по отношению к таковым показателям группы контроля и группы наблюдения с локальными стадиями онкопатологии. При этом уровень АКТГ в крови снижался по сравнению с показателями группы пациентов с локальными стадиями заболевания, превышая, однако, нормальные показатели. Между тем, на локальных стадиях заболевания, уровень СТГ в крови оставался в пределах нормы, но значительно возрастал при местнораспространенных стадиях онкопатологии.

Глава 4 «Реактогенные изменения показателей клеточного состава периферической крови, иммунного и цитокинового статусов в динамике распространения аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки – как проявления системного действия опухоли на организм»

В этой главе описан характер изменений клеточного состава периферической крови в динамике распространения злокачественной неоплазии, а также значение прогрессирующих лимфопении и моноцитопении в недостаточности механизмов элиминации опухолевых клеток.

Логическим продолжением этих наблюдений являются последующие исследования иммунологического статуса в соответствии с мониторингом субпопуляционного состава лимфоцитов (уровня $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ Т-лимфоцитов, $CD19^+$ В-лимфоцитов, $CD16^+$ - NK-клеток), и уровня иммуноглобулинов G, A, M в динамике распространения неоплазии.

На основании этих данных установлены важные диагностические критерии перехода локальных стадий аденокарциномы ободочной кишки в местнораспространенные.

Проведенные далее автором исследования цитокинового профиля крови – (IL-1, IL-6, TNF- α , GCSF) в динамике распространения неоплазии позволяли судить с достаточно высокой достоверностью о наличии или отсутствии онкоантигенов или аутоантигенов, определяющих интенсивность индуцированного синтеза цитокинов.

В главе 4 описаны и динамические изменения содержания в крови адгезивных молекул SICAM (молекулы клеточной адгезии), P- и E-селектинов, а также показателей коагуляционного потенциала крови – как объективных критериев системного действия аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки на организм. Последние значительно расширяют современные представления о патогенезе развития тромбогеморрагических осложнений при злокачественных неоплазиях.

Заключение представляет собой анализ и обсуждение полученных результатов в соответствии с данными современной литературы. Обсуждаются возможности оптимизации традиционных методов диагностики на основе мониторинга показателей системного действия опухоли на организм, в частности показателей метаболического, иммунного, цитокинового статусов, а также гормонального баланса крови и коагуляционного потенциала крови.

Выводы и практические рекомендации основаны на полученном материале, полностью соответствуют цели и задачам диссертационного исследования, сформулированы четко и конкретно, не вызывают возражений.

Результаты диссертационной работы широко обсуждались в печати (имеется 21 печатная работа, в том числе 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России. Главы собственных исследований отражены в содержании монографий «Канцерогенез, цитокины и иммунитет: патогенетическая взаимосвязь в динамике развития неоплазий»; «Цитокины: биологическая роль в развитии реакций адаптации и повреждения в условиях нормы и патологии различного генеза». Имеются два рационализаторских предложения, используемых в практической онкологии). Большое количество рисунков и таблиц, представленные автором достаточно иллюстрируют и отражают результаты проведенного исследования. Список литературы составлен по ГОСТу.

Диссертационное исследование изложено четко, последовательно, логично, обнаруживает высокий профессиональный уровень автора, глубокое знание данных литературы. Имеющиеся в тексте диссертационной работы единичные стилистические погрешности и опечатки легко исправимы и соответственно не уменьшают теоретической и практической ценности работы, которая заслуживает положительной оценки.

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертации.

ЗНАЧИМОСТЬ ДЛЯ НАУКИ И ПРАКТИКИ ПОЛУЧЕННЫХ АВТОРОМ РЕЗУЛЬТАТОВ

Выявленные в процессе комплексного клинико-лабораторного обследования пациентов с аденокарциномой восходящего отдела ободочной кишки закономерности системных нарушений метаболического, иммунного, цитокинового статусов, гормонального баланса, при переходе локальных стадий патологии в местнораспространенные имеют, безусловно, большую практическую значимость для оценки общесоматического статуса пациентов, эффективности комплексной терапии, прогнозирования развития онкозаболевания. Последние нашли отражение в сформулированном автором алгоритме диагностики паранеопластических расстройств при изучаемой патологии.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ И ВНЕДРЕНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ РАБОТЫ

Результаты работы внедрены в практику онкологического отделения с применением хирургических методов лечения и хирургического отделения НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Саратов II ОАО «РЖД».

Результаты исследований используются при чтении лекций и проведении практических занятий на кафедре патологической физиологии им. академика А.А. Богомольца для студентов 3 курса лечебного, педиатрического, медико-профилактического факультетов, а также на методических циклах усовершенствования врачей по специальностям «онкология», «хирургия» на кафедре хирургии и онкологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. Разумовского Минздрава России».

Кроме того, результаты диссертационного исследования могут быть использованы в практической работе в процессе комплексного обследования онкологических больных в онкологических отделениях лечебных учреждений РФ. Результаты работы могут использоваться в учебном

процессе медицинских вузов РФ по специальностям «патологическая физиология», «онкология».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Агабекова Альберта Икрамбековича на тему: «Патогенетическое обоснование диагностических и прогностических критериев системного действия опухоли на организм в динамике распространения аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Чесноковой Н.П. и научного консультанта доктора медицинских наук Барсукова В.Ю., представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельным и законченным научно-квалификационным трудом, содержащим решение актуальной проблемы - ранней диагностики и прогнозирования развития аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, в редакции Постановления Правительства РФ № 335 от 21 апреля 2016 года, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор – Агабеков Альберт Икрамбекович – заслуживает искомой научной степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.03.03 – патологическая физиология.

Работа Агабекова Альберта Икрамбековича на тему: «Патогенетическое обоснование диагностических и прогностических критериев системного действия опухоли на организм в динамике распространения аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки» обсуждена и утверждена на научной конференции кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии с участием сотрудников кафедры онкологии с

