

ОТЗЫВ

официального оппонента Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой онкологии Козлова Сергея Васильевича на диссертацию Агабекова Альберта Икрамбековича на тему: «Патогенетическое обоснование диагностических и прогностических критериев системного действия опухоли на организм в динамике распространения аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Актуальность темы диссертационного исследования

Проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения онкологических заболеваний, в частности рака толстой кишки, остаются актуальными до настоящего времени, поскольку указанное заболевание занимает одно из первых мест в структуре онкологической патологии.

Как известно, канцерогенез – это сложный многоступенчатый процесс, включающий воздействие на организм канцерогенов физической, химической, биологической природы с последующей малигнизацией клетки.

Однако, как известно, в условиях нормы организм обладает достаточно мощными механизмами антиканцерогенной, антимуtagenной и антицеллюлярной защиты, направленными на инактивацию патогенов, развитие апоптоза или цитолиза атипичных клеток.

Благодаря исследованиям онкогенетиков стала очевидной последовательность развития стадий канцерогенеза, когда вслед за малигнизацией клеток возникают их активация, опухолевая прогрессия, метастазирование с формированием метастатических очагов и полиорганной недостаточности. В то же время очевидно, что подобная стадийность

канцерогенеза не возникает в большинстве случаев даже на фоне малигнизации клеток, если в организме достаточно активны антицеллюлярные механизмы защиты, обеспечивающие элиминацию опухолевых клеток.

Актуальность и оригинальность рецензируемого диссертационного исследования заключается в том, что автор впервые поставил задачу изучения характера и механизмов системного действия рака толстой кишки на организм при локальных и местнораспространенных стадиях аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки, выявления системных паранеопластических расстройств с прото- или антионкогенной направленностью для обоснования новых диагностических и прогностических критериев развития патологии.

Научная новизна исследования и полученных результатов, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором впервые выявлены особенности системных метаболических и гормональных расстройств на локальных и местнораспространенных стадиях аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки в виде прогрессирующей диспротеинемии, свойственной синдрому системного воспалительного ответа, гипогликемии, отражающей метаболический атипизм опухолевых клеток, а также нарушений электролитного баланса. Показатели содержания в крови мочевины и общего билирубина остаются в пределах нормы на указанных стадиях.

Впервые показано, что нарушение метаболического статуса обнаруживает параллелизм с развитием гормонального дисбаланса в виде возрастания содержания в крови АКТГ и кортизола на локальных и местнораспространенных стадиях заболевания. Метаболические ростстимулирующие эффекты СТГ проявлялись лишь на местнораспространенных стадиях заболевания, когда его содержание в крови

значительно возрастало.

Впервые диссертантом выявлена недостаточность клеточного звена иммунитета в виде развития моноцитопении, лимфопении, снижения уровня CD_3^+ , CD_4^+ , CD_8^+ -Т-лимфоцитов, CD_{16}^+ NK-лимфоцитов, на локальных (Т1–2N0M0) стадиях заболевания, усиливающаяся на местнораспространенных (Т3–4(а,в) N1-2M0) стадиях.

Автором впервые отмечено, что показатели гуморального звена иммунитета (уровень CD_{19}^+ -В лимфоцитов, иммуноглобулинов G, A, M) изменяются лишь на местнораспространенных стадиях заболевания, что позволило сделать вывод о том, что развитие В-зависимого иммунодефицита не является определяющим фактором в инициации опухолевого процесса.

В работе впервые выявлено прогрессирующее по мере распространения неоплазии увеличение содержания в крови IL-1, IL-6, TNF α , GCSF.

Как известно, возрастание уровня цитокинов в крови носит индуцированный характер и связано в значительной мере со стимулирующим воздействием онко- и аутоантигенов на клетки-продуценты цитокинов, что имеет, безусловно, диагностическое значение.

Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

Результаты комплексного клиничко-лабораторного обследования достаточно большого контингента пациентов с аденокарциномой восходящего отдела ободочной кишки в соответствии с целью и задачами диссертационной работы позволили выявить новые критерии диагностики и прогнозирования распространения злокачественной неоплазии.

Широко распространенная в нашей стране TNM классификация рака толстой кишки позволяет оценить степень и глубину распространения малигнизированных клеток, наличие региональных или отдаленных метастазов лишь после хирургического вмешательства и планового гистологического исследования, в то время как разработанный автором

алгоритм диагностики расширяет возможности анализа объективной оценки общесоматического статуса пациентов, характера системного действия опухоли на организм. Научная новизна исследования заключается в обнаружении закономерностей метаболических и гормональных расстройств, нарушений иммунных реакций и цитокинового профиля крови, свойственных локальным и местнораспространенным стадиям аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки.

Так, в процессе мониторинга ряда показателей периферической крови автором впервые отмечено, что развитие прогрессирующих моноцито- и лимфопении, снижения уровня в крови CD_3^+ , CD_4^+ , CD_8^+ -Т-лимфоцитов, CD_{16}^+ NK лимфоцитов, обнаруживающих параллелизм со стадиями распространения неоплазии, являются прогностически неблагоприятными критериями развития недостаточности элиминации опухолевых клеток и фактором риска развития метастазирования. Присоединение к указанным расстройствам клеточно-опосредованных иммунных реакций В-зависимого иммунодефицита также является одним из объективных критериев распространения опухолевого процесса.

Имеют практическую значимость и обнаруженные автором динамические изменения цитокинового профиля крови, проявляющиеся в виде прогрессирующего по мере распространения опухолевого процесса возрастания уровня провоспалительных цитокинов (IL-1, TNF α а также GCSF). Возрастание содержания в крови уровня IL-6 обнаружено лишь на местнораспространенных стадиях аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки, что имеет, безусловно, защитно-приспособительный характер в связи со стимулирующим воздействием IL-6 на процессы гемопозза, продукцию острофазных белков и иммунологические механизмы защиты.

Практическую значимость в плане оценки общесоматического статуса пациентов имеют и динамические изменения показателей эндотелиальной дисфункции и коагуляционного потенциала крови.

Оценка содержания диссертации

Текст диссертации Агабекова Альберта Икрамбековича изложен на 188 страницах машинописного текста, представлен в традиционной форме, включает введение, обзор литературы, описание материала и методов исследования, две главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, библиографический указатель. Последний представлен 138 отечественными и 184 зарубежными источниками. Диссертация иллюстрирована 15 таблицами и 20 рисунками.

Введение написано четко, лаконично, отражает актуальность проблемы, цель и задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту, научную новизну и практическую значимость, а также публикации, апробацию работы на международных и всероссийских конференциях.

Цель исследования: установить закономерности развития системных паранеопластических расстройств на локальных (T1–2N0M0) и местнораспространенных T3–4(a,v)N1–2M0 стадиях аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки, патогенетически обосновать новые диагностические и прогностические критерии системного действия опухоли на организм на основе мониторинга показателей метаболического, иммунного, цитокинового статусов, коагуляционного потенциала крови и гормонального баланса в динамике распространения неоплазии.

Введение акцентирует внимание на степени разработанности проблемы и тех вопросах патогенеза аденокарциномы толстой кишки, которые требуют дальнейшей детализации, в частности анализа нарушений метаболического, иммунного, цитокинового статусов, гормонального баланса, коагуляционного и сосудистого звеньев системы гемостаза и фибринолиза в распространении злокачественной неоплазии.

В обзоре литературы «Современные представления об этиологии, патогенезе, принципах диагностики и прогнозирования течения рака толстой кишки» представлен ряд направлений, отражающих этиологические факторы и факторы риска развития указанной патологии, общие закономерности

генотоксического и эпигеномного действия канцерогенов, признаки атипизма опухолевых клеток и молекулярно-клеточные механизмы их развития.

В то же время в обзоре литературы представлены сведения относительно характера и механизмов развития системных паранеопластических расстройств при различных формах онкопатологии. При этом отмечено отсутствие однонаправленных систематизированных сведений о характере нарушений метаболического статуса и антирадикальной защиты клеток, гормонального баланса, цитокинового профиля крови при аденокарциноме восходящего отдела ободочной кишки, что требует, по мнению автора работы, дальнейшей детализации. В обзоре литературы четко описаны и традиционные методы диагностики рака толстой кишки. При этом автор отмечает отсутствие реализации в клинико-лабораторной практике методов оценки системных метаболических и функциональных расстройств на локальных и местнораспространенных стадиях аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки.

Обзор литературы отражает глубокое знание диссертантом современных проблем онкопатологии, в частности этиологии и патогенеза аденокарциномы толстой кишки.

Во второй главе «Материалы и методы исследования, клинико-лабораторная характеристика обследуемого контингента пациентов» автором представлен дизайн исследования, дана клиническая характеристика обследуемых больных, представлены критерии включения и исключения пациентов из групп наблюдения в соответствии с целью и задачами диссертационного исследования. В работе проведено комплексное обследование 188 пациентов с аденокарциномой восходящего отдела ободочной кишки (97 мужчин и 91 женщина) в возрасте от 48 до 75 лет. Критериями включения пациентов в исследования являлись данные колоноскопии с результатами цитологического и гистологического исследований, диагностирующих наличие аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки. В I группу наблюдения были включены 62 пациента с локальными (T1–

2N0M0) стадиями изучаемой онкопатологии, во II группу наблюдения были включены 64 пациента с местнораспространенными стадиями указанной онкопатологии (T3–4(a,v) N1-2M0).

У 62 больных была диагностирована опухоль ободочной кишки с отдаленными метастазами, в связи с этим в указанной группе наблюдения проведены лишь традиционные методы клинико-лабораторного обследования. У всего обследуемого контингента пациентов с онкопатологией восходящего отдела ободочной кишки морфологически идентифицирована аденокарцинома высокой и средней степени дифференцировки. Группу сравнения составили 62 человека без клинически выраженных проявлений какой-либо патологии.

В указанной главе приводится достаточно полное описание использованных в работе современных методов обследования пациентов с аденокарциномой восходящего отдела ободочной кишки, высокоинформативных лабораторных методов исследования и методов статистического анализа.

В третьей главе «Закономерности системных паранеопластических метаболических расстройств и изменений гормонального баланса при аденокарциноме восходящего отдела ободочной кишки» представлены результаты собственных исследований метаболического статуса: белкового спектра крови, электролитного баланса, уровня глюкозы, мочевины, общего билирубина в крови, состояния гормонального баланса, а также процессов липопероксидации и антирадикальной системы крови. В указанной главе патогенетически обосновывается прогностическая и диагностическая значимость динамики показателей вышеуказанных метаболических расстройств на локальных (T1–2N0M0) и местнораспространенных (T3–4(a,v) N1-2M0) стадиях аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки.

Как оказалось, в процессе малигнизации клеток и их активации на локальных стадиях аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки происходит усиление выброса гормонов – АКТГ и глюкокортикоидов, обладающих не только способностью активировать системные реакции

адаптации, но и вызывать выраженные метаболические расстройства. Содержание главы иллюстрировано достаточным количеством таблиц и рисунков.

Четвертая глава посвящена исследованию клеточного состава периферической крови, иммунного статуса (по показателям содержания $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ Т-лимфоцитов, $CD19^+$ В-лимфоцитов, $CD16^+$ - NK-клеток, и уровня иммуноглобулинов G, A, M), цитокинового профиля крови (по показателям содержания в крови IL-1, IL-6, TNF- α , GCSF) а также выявлению эндотелиальной дисфункции (по показателям содержания в крови адгезивных молекул SICAM (молекул клеточной адгезии), P- и E-селектинов) и нарушений коагуляционного потенциала крови.

Проведенные исследования позволяют установить значение недостаточности иммунологических механизмов защиты против малигнизированных клеток, динамического изменения цитокинового профиля крови и эндотелиальной дисфункции в распространении опухолевого процесса. Доказано, что развитие локальных стадий аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки происходит на фоне недостаточности клеточного звена иммунитета (моноцитопении, снижения уровня $CD16^+$ лимфоцитов, $CD3^+$ и $CD4^+$ Т-лимфоцитов). По мере прогрессирования аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки к указанным нарушениям субпопуляционного состава лимфоцитов присоединяются падение уровня $CD8^+$ Т-лимфоцитов, $CD19^+$ В-лимфоцитов и недостаточность гуморального звена иммунитета – дефицита IgG, M, A. Как оказалось, признаками системного действия аденокарциномы ободочной кишки на организм являются развитие эндотелиальной дисфункции, о чем свидетельствует прогрессирующее возрастание содержания в крови адгезивных молекул. Глава хорошо иллюстрирована, содержит информативные таблицы и рисунки. В целом замечаний по содержанию 3 и 4 глав не имеется.

Заключение представляет собой анализ и обсуждение полученных результатов в соответствии с данными современной литературы.

Обсуждаются возможности совершенствования традиционных методов диагностики на основе мониторинга показателей метаболического, иммунного, цитокинового статусов, а также гормонального баланса крови и коагуляционного потенциала крови.

Положительной особенностью работы является впервые разработанная диссертантом схема патогенеза и алгоритм диагностики системных паранеопластических расстройств при аденокарциноме восходящего отдела ободочной кишки, представленные в заключении диссертационного исследования.

Диссертационное исследование содержит 8 выводов, соответствующих поставленным в работе цели и задачам и отражающих полученные результаты. Все выводы логично обоснованы, и достаточно четко отражают результаты проведенной автором работы.

Практические рекомендации и сформулированный автором алгоритм диагностики и анализа системных паранеопластических расстройств на локальных и местнораспространенных стадиях аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки находят реализацию в практической работе онкологических стационаров, о чем есть соответствующие акты внедрения.

Материалы диссертационного исследования широко представлены в печати в виде 21 печатной работы, в том числе 6 из них опубликованы в центральных научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, две в монографиях: «Канцерогенез, цитокины и иммунитет: патогенетическая взаимосвязь в динамике развития неоплазий», Саратов, 2014; «Цитокины: биологическая роль в развитии реакций адаптации и повреждения в условиях нормы и патологии различного генеза», Саратов, 2016.

Материалы диссертации представлены на международных научно-практических конференциях в различных городах РФ: Уфе (2014, 2015), Новосибирске (2015), Москве (2015), Казани (2016), Саратове (2015, 2016, 2017).

В процессе рецензирования диссертационной работы возникли

вопросы:

- 1) Каковы возможные механизмы развития иммуносупрессии при аденокарциноме восходящего отдела ободочной кишки?
- 2) Каковы на Ваш взгляд перспективы оптимизации традиционных методов лечения аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки?

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата полностью соответствует положениям и выводам, изложенным в диссертации.

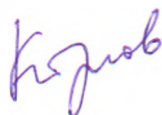
Заключение о соответствии диссертации требованиям Положения о присуждении ученых степеней

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 Нины Павловны и научного консультанта доктора медицинских наук Барсукова Владислава Юрьевича, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является законченным научно-квалификационным трудом, содержащим новое решение актуальных задач современной патофизиологии и онкологии – совершенствование методов диагностики и прогнозирования развития аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки.

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» по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической

значимости соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 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.

Доктор медицинских наук,
профессор, заведующий кафедрой
онкологии ФГБОУ ВО СамГМУ
Минздрава России



Козлов Сергей Васильевич

Адрес: 443031, г. Самара, ул. Солнечная, 50
Тел.: +7 (846) 994-76-26
e-mail: KozlovSV@samaraonco.ru

Дата: 09.11.2017

