

ОТЗЫВ

официального оппонента Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) доктора медицинских наук Морозовой Ольги Леонидовны на диссертационную работу 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

Актуальной проблемой современной медицины является ранняя диагностика и повышение эффективности традиционных методов лечения онкологических заболеваний, в частности рака толстой кишки, занимающего 3-4 места в общей структуре онкологических заболеваний. В связи с усилением экологического прессинга на геном человека, иммунный статус, гормональную и нервную системы, резко возрастают факторы риска формирования злокачественных неоплазий, обусловленного гиперэкспрессией протоонкогенов, подавлением активности супрессирующих генов и генов апоптоза, антионкогенных внутриклеточных механизмов защиты, направленных на элиминацию малигнизированных клеток. Последние, как известно, предотвращают во многих случаях переход стадии онкогенной трансформации клеток в стадию активации (промоцию), опухолевой прогрессии и далее в развитие опухолевого процесса. Несмотря на значительные успехи онкогенетиков в разработке генетических и эпигеномных механизмов развития злокачественных неоплазий различной локализации, установление общих закономерностей канцерогенеза, результаты этих исследований, к сожалению, недостаточно внедрены в практическую онкологию в целях диагностики, оценки эффективности лечения, прогнозирования развития аденокарциномы ободочной кишки. Традиционные методы верификации диагноза, включают, в частности экспресс-цитологическое исследование, плановое гистологическое исследование и соответственно использование клинической общепринятой TNM классификации. Тем не менее, до настоящего момента не оценивался характер паранеопластических метаболических и функциональных расстройств на начальных стадиях распространения аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки, обусловленных в значительной мере системным действием опухоли на организм. Актуальность и значимость рецензируемой работы обусловлены трудностью диагностики указанного заболевания, особенно на начальных стадиях развития в связи с мимикрией его симптомов, свойственных развитию заболеваний толстой кишки воспалительной или аутоиммунной природы.

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

Касаясь степени новизны полученных результатов, следует обратиться к данным литературы. Несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики и комплексной терапии, заболеваемость раком толстой кишки продолжает расти как в нашей стране, так и за рубежом.

Для опухолевых клеток характерны мутации, обеспечивающие стимуляцию сигнальных путей активации пролиферации при одновременном подавлении чувствительности к рост-ингибирующим воздействиям. В то же время малигнизированные клетки способны к аутокринной стимуляции неоангиогенеза за счет продукции цитокинов при одновременном подавлении активности ДНК-репарирующих ферментов и блокаде процессов апоптоза трансформированных клеток. Установленные к настоящему моменту концепции канцерогенеза делают, казалось бы неизбежной возможность развития онкопатологии в случаях генотоксических и эпигеномных механизмов действия канцерогенов. Однако, как показывают наблюдения, малигнизированные клетки, в условиях достаточно высокой активности специфических иммунологических механизмов защиты и неспецифической резистентности организма подвергаются элиминации из организма, что предотвращает развитие последующих стадий канцерогенеза (промоции и опухолевой прогрессии). Как известно, состояние активности лимфоидной и моноцитарно-макрофагальной систем в динамике развития опухолевого процесса в значительной мере определяется интенсивностью продукции гормонов адаптации, про-и противовоспалительных цитокинов.

Научная новизна и оригинальность исследования Агабекова А.И. определена тем фактом, что диссертант впервые поставил целью работы изучить закономерности системных паранеопластических расстройств на начальных стадиях развития аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки на локальных (T1–2N0M0) и местнораспространенных (T3–4(a,b) N1-2M0) стадиях заболевания для решения ряда теоретических и практических задач онкологии.

Автором впервые была установлена недостаточность клеточного звена иммунных реакций в виде моноцитопении, прогрессирующей лимфопении, снижения уровня CD_3^+ , CD_4^+ , CD_8^+ -Т-лимфоцитов, CD_{16}^+ NK-лимфоцитов по мере развития аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки на локальных (T1–2N0M0) и местнораспространенных (T3–4(a,b) N1-2M0) стадиях заболевания.

Недостаточность В-зависимых иммунных реакций формируется лишь на местнораспространенных стадиях изучаемой онкопатологии.

Впервые были выявлены и закономерности изменений уровня цитокинов в крови (IL-1, IL-6, TNF α , GCSF), обладающих различными биологическими эффектами, в частности обеспечивающих межклеточное взаимодействие клеток лимфоидной и моноцитарно-макрофагальной систем, стимулирующих освобождение гормонов адаптации (IL-1), регулирующих процессы гемопоэза и коагуляционного гемостаза (GCSF), метаболические реакции.

Автор впервые установил диагностическое и прогностическое значение увеличения содержания в крови указанных цитокинов, обнаруживающего параллелизм со стадиями распространения аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки и свидетельствующего о возрастающей стимуляции индуцибельного синтеза определяемых цитокинов клетками микроокружения неоплазии и моноцитарно-макрофагальной системы.

В работе впервые выявлена патогенетическая значимость активации процессов липопероксидации на фоне недостаточности антиоксидантной системы крови в механизмах свободнорадикальной дестабилизации биомембран клеток различной морфофункциональной организации, что, по мнению автора и данных литературы, является одним из факторов

нарушения межклеточного взаимодействия при аденокарциноме восходящего отдела ободочной кишки.

Впервые в диссертационном исследовании установлено значение избыточной продукции гормонов адаптации (АКТГ и глюкокортикоидов) в развитии недостаточности клеточного и гуморального звеньев иммунитета, поскольку указанные гормоны вызывают лизис и апоптоз лимфоидной ткани. Ростстимулирующие и метаболические эффекты СТГ, как впервые установил автор, проявляются лишь на местнораспространенных стадиях аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки.

В работе впервые установлен характер эндотелиальной дисфункции и особенности нарушения коагуляционного гемостаза на локальных и местнораспространенных стадиях заболевания.

Глубокий анализ результатов собственных исследований на основе данных литературы позволил диссертанту впервые разработать схему патогенеза аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки, устанавливающую взаимосвязь между онкогенетическими механизмами формирования атипичных клеток и системными паранеопластическими расстройствами.

Результаты проведенных исследований позволили сформулировать новые диагностические и прогностические критерии развития аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки на локальных и местнораспространенных стадиях заболевания.

Содержание диссертации соответствует шифру избранной специальности 14.03.03 патологическая физиология.

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

Проведенный в диссертационном исследовании мониторинг показателей клеточного состава периферической крови, субпопуляционного состава лимфоцитов, уровня иммуноглобулинов и цитокинов в крови, молекул клеточной адгезии и коагуляционного гемостаза в динамике распространения аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки позволил сформулировать новые прогностические критерии ближайшего развития опухолевого процесса, выявить предикторы формирования клинически неманифестирующих метастазов на местнораспространенных стадиях заболевания.

Выявленные автором закономерности изменения содержания в крови острофазных белков, активации процессов липопероксидации на фоне недостаточности аниоксидантной системы крови и прогрессирующего увеличения уровня молекул средних масс, нарушений электролитного баланса крови (калия, натрия, кальция) дают возможность более объективной оценки общесоматического статуса пациентов на начальных стадиях опухолевого процесса, в то же время расширяют современные представления о патогенезе аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки.

В дополнение к четко сформулированным практическим рекомендациям в диссертации представлен алгоритм диагностики и анализа системных паранеопластических расстройств, который может широко использоваться в практике работы онкологических стационаров хирургического и терапевтического профиля. Последнее обусловлено трудностью диагностики заболевания, отсутствием патогномичной симптоматики на локальных и местнораспространенных стадиях заболевания.

Разработанная в диссертационном исследовании схема патогенеза аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки значительно дополняет современные концепции канцерогенеза и рекомендуется для использования в учебном процессе в ВУЗах медицинского и биологического профиля.

Оценка содержания диссертации

Содержание диссертационного исследования Агабекова А.И. изложено на 188 страницах машинописного текста, традиционно состоит из введения, обзора литературы, главы материала и методов исследования, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Последний включает 322 источников, в том числе 138 отечественных авторов, 184 зарубежных. Материалы диссертации иллюстрированы 15 таблицами и 20 рисунками.

Введение отражает актуальность темы и оригинальность диссертационного исследования, на основании четкого, логичного анализа степени разработанности изучаемой проблемы онкологии, отсутствия в современной литературе данных о системном действии опухоли на организм на локальных и местнораспространенных стадиях аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки. Последнее делает очевидной необходимость дальнейшего изучения проблем патогенеза онкозаболевания, патогенетического обоснования новых диагностических и прогностических критериев развития аденокарциномы толстой кишки в связи с отсутствием «специфической» симптоматики заболевания, идентичной клиническим проявлениям заболевания толстой кишки воспалительной природы.

Во введении четко сформулированы цель и задачи исследования, основные научные положения, выносимые на защиту, научная новизна и практическая значимость работы, объем и структура диссертационного исследования, публикации, апробация работы и внедрение в практику ее результатов.

Глава 1. «Обзор литературы современные представления об этиологии, патогенезе, принципах диагностики и прогнозирования течения рака толстой кишки» состоит из нескольких частей. Последние включают оценку эпидемиологической ситуации по заболеванию раком толстой кишки, общие закономерности и особенности онкогенетических и молекулярно-клеточных механизмов развития рака толстой кишки, значение паранеопластических расстройств в формировании прогрессирующего течения онкопатологии.

Обзор литературы написан четко, логично, отражает целесообразность дальнейшего расширения знаний о системном действии опухоли на организм, характере прото- или антионкогенных паранеопластических расстройств при аденокарциноме восходящего отдела ободочной кишки.

Вторая глава «Материалы и методы исследования, клиничко-лабораторная характеристика обследуемого контингента пациентов», включает описание двух групп наблюдений пациентов с локальными и местнораспространенными стадиями аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки. В указанных группах проведен комплекс клиничко-лабораторного обследования в соответствии с целью и задачами работы. В главе 2 достаточно полно отражены принципы используемых в работе современных высокоинформативных иммуноферментных, спектрофотометрических и фотометрических методов оценки иммунного, цитокинового, метаболического статусов, гормонального баланса, эндотелиальной дисфункции и гемостаза, статистического анализа данных.

Глава 3 «Закономерности системных паранеопластических метаболических расстройств и изменений гормонального баланса при аденокарциноме восходящего отдела ободочной кишки» содержит данные относительно динамических изменений белкового спектра крови, электролитного баланса крови, содержания глюкозы, мочевины, общего билирубина в крови на локальных и местнораспространенных стадиях заболевания.

Одно из направлений оценки метаболических расстройств, описанных в данной главе, включает данные о состоянии процессов липопероксидации, антирадикальной системы крови и аутоинтоксикации. При этом делается вывод о важной роли свободнорадикальной деградации биомембран клеток в нарушении межклеточного взаимодействия, и соответственно в развитии метастазирования.

Одним из направлений диссертационного исследования, представленным в главе 3, является оценка гормонального баланса, в частности содержания в крови АКТГ, кортизола, СТГ, в динамике распространения аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки и установление патогенетической взаимосвязи гормональных расстройств с нарушениями метаболического статуса.

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» содержит описание динамических изменений показателей клеточного состава периферической крови, иммунного и цитокинового статусов, а также молекул клеточной адгезии и состояния коагуляционного гемостаза.

Данные, описанные в 4 главе, позволили сделать автору важное заключение о патогенетической значимости недостаточности клеточного звена иммунитета в нарушениях элиминации опухолевых клеток и распространении злокачественной неоплазии. В этой главе представлены данные и об изменениях цитокинового профиля крови, эндотелиальной дисфункции, коагуляционного гемостаза.

В заключении содержания диссертационной работы делается глубокий анализ результатов собственных исследований на основе данных литературы, устанавливается логическая взаимосвязь между изучаемыми функциональными и метаболическими расстройствами на локальных и местнораспространенных стадиях аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки. Высокой оценки заслуживают представленные в заключении работы схема патогенеза изучаемого онкозаболевания и алгоритм диагностики системных паранеопластических расстройств на локальных и местнораспространенных стадиях заболевания.

Выводы диссертационной работы соответствуют цели, задачам и содержанию исследования, обоснованы и логичны.

В практических рекомендациях акцентируется внимание на особенностях динамических изменений показателей клеточного состава периферической крови и ряда биохимических параметров в процессе распространения неоплазии от локальных до местнораспространенных стадий.

В целом диссертация изложена четко, логично, последовательно, литературным русским языком, и ее основные положения опубликованы в 21 печатной работе, в том числе 6 из них в изданиях рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Результаты диссертационного исследования широко представлены межрегиональных и международных конференциях.

Замечаний по оформлению работы нет, однако в процессе рецензирования возникли следующие вопросы:

- 1) Каковы механизмы формирования недостаточности клеточно-опосредованных иммунных реакций?
- 2) Какова патогенетическая взаимосвязь гормонального дисбаланса и изменений цитокинового профиля крови?

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Основные положения и выводы диссертационного исследования Агабекова А.И. полностью отражены в автореферате.

Заключение о соответствии диссертации требованиям Положения о присуждении ученых степеней

Резюмируя вышеизложенное, следует заключить, что диссертация Агабекова Альберта Икрамбековича «Патогенетическое обоснование диагностических и прогностических критериев системного действия опухоли на организм в динамике распространения аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченным научно-квалификационным трудом. Используемые автором новый методологический подход к решению проблем патогенеза аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки на локальных и местнораспространенных стадиях заболевания, позволил впервые выявить закономерности развития системных паранеопластических расстройств, манифестирующих о распространении опухолевого процесса и соответственно патогенетически обосновать ряд новых диагностических и прогностических критериев развития изучаемой онкопатологии.

Работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года, № 842. Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.03.03 — патологическая физиология. а ее автор Агабеков Альберт Икрамбекович заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 — патологическая физиология.

доктор медицинских наук,
профессор кафедры патофизиологии
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России
(Сеченовский Университет)

Морозова Ольга Леонидовна

119992 Москва, ул. Трубецкая, 8
Тел. 8(499) 622-9647;
e-mail: morozova_ol@list.ru

