

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента на диссертационную работу Мироновой Ксении Александровны на тему «Особенности активности ферментов обмена глюкозы и аденозина в клетках крови у больных раком легких, желудка и кишечника», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

### **Актуальность**

Диссертационная работа К.А.Мироновой посвящена важной проблеме: изучению особенностей активности ферментов обмена глюкозы (ЛДГ, Г6ФДГ) и аденозина (АДА) в эритроцитах, лимфоцитах и показателей состояния их клеточной мембраны в патогенеза рака легких, желудка и кишечника. Проблема актуальна не только с теоретической, но и с практической точки зрения, поскольку в ней представлены биохимические показатели, определяющие декомпенсацию процессов обмена клеток крови и которые могут быть использованы для оценки тяжести и прогноза состояния больных. В работе углубленно рассматриваются механизмы дезорганизации мембран клеток, их жизнеспособность при разной активности ферментов путей потребления глюкозы и аденозина. В работе освещены аспекты прогноза развития анемии и оценки жизнеспособности иммунных клеток у онкобольных.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа К.А. Мироновой построена по традиционной схеме и состоит из следующих разделов: введение; обзор литературы; материалы и методы исследования; результаты и их обсуждения; анализ и обобщение результатов исследования; выводы; список использованных литературных источников. Материалы результатов исследований представлены в четырех разделах.

Диссертация изложена на русском языке на 183 страницах текста компьютерной верстки. Диссертация иллюстрирована 27 таблицами и 30 рисунками. Список литературы включает 262 источника, в том числе 91 отечественных и 171 иностранных авторов.

Во введении диссертант излагает актуальность работы, важность понимания патофизиологических механизмов течения опухолевого процесса для выработки рациональной лечебной тактики, основанной на индивидуальном прогнозировании тяжести состояния больных. Он считает, что универсальным фактором патогенеза синдромов анемии и иммуносупрессии может быть дисфункция мембран форменных элементов крови вследствие увеличения числа транспортируемых катаболитов. При этом возрастает нагрузка на системы трансмембранного активного

транспорта. Поскольку активная работа ионных насосов может обеспечиваться только достаточными уровнями АТФ, то пути обмена глюкозы и аденилата могут активироваться. Данный аспект проблемы и требует пристального изучения.

В главе I представлены патогенетические аспекты дисметаболических процессов в клетках крови при раке. В частности, приведена роль эндогенной интоксикации в патогенезе рака. Описаны особенности эритропоза и иммунитета у онкобольных, уточнены функциональные и метаболические нарушения в эритроцитах при опухолевом дисэритропозе. Подробно представлен метаболизм глюкозы и патохимическая роль лактатдегидрогеназы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и аденозиндезаминазы при раке различных локализаций.

В главе II «Материалы и методы исследований» представлена характеристика больных и методы исследования. Раздел работы построен на принципах выполнения научно-исследовательских работ, которые основаны на фундаментальных и современных тенденциях диагностики и хирургического лечения онкологических больных.

Исследование изучаемых показателей проводили в эритроцитах, лимфоцитах и плазме крови у 111 больных раком легких (РЛ, n=45), раком желудка (РЖ, n=33) и кишечника (РК, n=33) в возрасте от 45 до 74 лет (средний возраст  $60,5 \pm 8,3$ ). Параллельно проводили исследования в венозной крови, непосредственно оттекавшей от пораженного органа.

В работе использованы современные биохимические методы исследования: определение активностей ферментов – ЛДГ, Г6ФДГ, АДА, концентрации метаболитов – аденозина, уровней ВНиСММ, определение осмотической резистентности эритроцитов, ССЭ, концентрации гемоглобина. Применены также цитологический (окрашивание лимфоцитов) и статистический методы исследования. Данная часть диссертационной работы К.А. Мироновой изложена достаточно подробно и при необходимости все описываемые методы могут быть воспроизведены другими исследователями.

В части «Результаты и обсуждение», которая содержит 4 раздела, изложены все этапы работы и выполнены все поставленные перед исследователем задачи. Из описания результатов очевидно, что все использованные для решения поставленных задач подходы были патогенетически значимы. Диссертантом приведено корректное обсуждение полученных результатов.

В главе III представлены возрастные особенности активности ферментов обмена глюкозы и аденозина в эритроцитах, лимфоцитах и плазме крови. Показано, что активность ферментов углеводного и нуклеотидного обменов в плазме крови была максимально высокой у лиц зрелого возраста (45-59 лет). В частности, у них в плазме крови повышалась активность всех изученных ферментов – гликолиза, ПФП и катаболизма аденозина.

В главе IV автор описывает картину дезорганизации мембран клеток крови при раке различных локализаций. Он показывает патофизиологическое значение в этом процессе веществ низкой и средней молекулярной

массы и уровня аденозина и отмечает важные проявления этой дезорганизации. В частности, для характеристики дезорганизации мембран клеток крови автор описывает изменения осмотической резистентности, сорбционной способности эритроцитов и удельного веса нежизнеспособных лимфоцитов.

В главе V диссертант уделил внимание изменениям активности ферментов обмена глюкозы и аденозина в плазме и клетках крови при раке легких, желудка, кишечника. Он подробно описал эти изменения в зависимости от возраста и стадии заболевания.

В главе VI доказывается универсальность изменений метаболических и функциональных показателей мембран клеток крови при раке различных локализаций. В качестве раннего прогностического теста развития анемического синдрома у онкобольных при различных локализациях опухолевого процесса автор предложил использовать показатели активности эритроцитарных АДА, ГбФДГ и ЛДГ.

В заключении анализируются и резюмируются полученные результаты и приводится патогенетическая их характеристика.

**Выводы** работы не вызывают сомнения, полностью соответствуют поставленным задачам, изложены лаконично, четко и обоснованно. Краткое содержание работы в достаточной степени отражено в автореферате. Полученные результаты достоверны и сделанные выводы обоснованы.

#### **Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Впервые установлена связь нарушений ферментативных показателей обмена глюкозы и аденозина эритроцитов и лимфоцитов с уменьшением периода их активной циркуляции в системном кровотоке. Как в эритроцитах, так и в лимфоцитах крови выявлена отрицательная обратная связь изменений активности АДА с показателями дезорганизации мембран и снижением их жизнеспособности. Также установлена корреляция между активностью АДА со стадиями рака у больных со злокачественной патологией различной локализации. Предложено считать АДА универсальным ферментативным показателем, характеризующим низкую жизнеспособность и выраженную дисфункцию клеток крови. Установлено, что при нарушении гомеостаза ВНиСММ изменяют интенсивность процессов потребления глюкозы и повышают клеточный уровень сигнальной молекулы аденозина. Эти дисметаболические факторы патогенеза формируют анемию и иммуносупрессию. Выявлены биохимические показатели декомпенсации

обменных процессов. Ими являются низкие величины активности АДА и ГбФДГ. С ними связано развитие анемии и гибель клеток.

### Теоретическая и практическая значимость полученных результатов

В диссертации представлены теоретическое обоснование и практическое решение актуальной научной проблемы – при раке различных локализаций выявлены универсальные биохимические показатели, определяющие декомпенсацию процессов метаболизма клеток крови, сопряженных с их дисфункцией и снижением жизнеспособности. Полученные результаты расширяют представления об иммунной дисфункции и патогенезе анемии, ассоциированных с раком. Они внедрены в учебный процесс кафедр патологической физиологии, биологической химии, патологической анатомии и используются в образовательной деятельности. На их основании разработан индивидуальный способ прогнозирования развития анемии при раке. Практическое значение также имеет усовершенствованный метод определения удельного веса нежизнеспособных лимфоцитов при окраске их витальным красителем. Он может применяться в клинике для мониторинга цитотоксичности при проведении химио- и лучевой терапии. Определили, что известные токсические эффекты аденозина в развитии лимфоцитарной дисфункции, характерны и для дисфункции эритроцитов. Это может помочь обосновать новые терапевтические мишени в лечении анемии.

#### Замечания по работе:

Работа написана литературным русским языком, количество ошибок минимально. Работа имеет важное теоретическое значение.

Однако, можно сформулировать некоторые замечания по работе:

1. При формулировке цели исследования второе предложение, касающееся выявления универсальных биохимических показателей для определения декомпенсации процессов обмена клеток – является не целью, а задачей исследования.

2. В разделе «Общая характеристика работы» автореферата, в пункте «Методология и методы исследования» приведен ряд методик. Однако определение концентрации гемоглобина и «окрашивание лимфоцитов» в этом перечне не относится к инструментальным методам.

3. Число пунктов «Положений, выносимых на защиту» слишком большое и часть из них нуждается в более лаконичной форме изложения.

В качестве дискуссионных вопросов хотелось бы обсудить следующее:

1. Вами показано, что чем выше стадия рака, тем в эритроцитах и лейкоцитах выше активность ферментов обмена глюкозы и аденозина. Можно ли на основании полученных данных прогнозировать стадию рака?

2. Вы утверждаете, что у больных раком изученные вами биохимические факторы связаны с патогенезом анемии и иммунной дисфункцией. Уточните их связь с иммунной дисфункцией. В чем эта иммунная дисфункция проявлялась?

Все перечисленные замечания имеют рекомендательный и скорее технический характер. Они не влияют на общее хорошее впечатление о проделанной работе, не подвергают сомнению адекватность методик исследования и достоверность полученных результатов.

### Заключение

По теме диссертации К.А. Мироновой опубликована 21 научная работа, в том числе 5 статей в рецензируемых научных журналах.

Очевидно, что К.А. Мироновой проведена значительная работа. Выводы диссертационной работы полностью соответствуют полученным данным и являются важным дополнением в понимании патогенеза опухолевого процесса, позволяют с большой точностью оценивать тяжесть анемического синдрома у онкобольных при различных локализациях опухолевого процесса. Сформулированные диссертантом положения и полученные выводы могут служить основанием и мотивом для проведения серии последующих фундаментальных и клинических работ.

Работа К.А. Мироновой на тему «Особенности активности ферментов обмена глюкозы и аденозина в клетках крови у больных раком легких, желудка и кишечника» является самостоятельным законченным научным исследованием и полностью отвечает требованиям «Положения о присуждении ученых степеней» предъявляемых к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Заведующий отделом координации  
научных исследований и прогнозирования  
Республиканского травматологического  
центра МЗ ДНР,  
д.мед.н., профессор



С.Е. Золотухин

Республиканский травматологический центр  
Министерства здравоохранения  
Донецкой Народной Республики,  
Донецкая Народная Республика  
283048, г. Донецк, ул. Артёма, 106.  
Тел.: +38 (062) 311-06-07,  
Тел./факс: +38(062)311-05-08,  
[rtcdon@mail.ru](mailto:rtcdon@mail.ru),  
<http://trauma-ort.ru>



*Юлия Золотухина* *свои ветербует*  
*Нагельник ОК* *М. А. Володарская*