

ОТЗЫВ

официального оппонента

на диссертацию Мироновой Ксении Александровны на тему: «Особенности активности ферментов обмена глюкозы и аденозина в клетках крови у больных раком легких, желудка и кишечника», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

Актуальность диссертационного исследования

Диссертационная работа Мироновой Ксении Александровны на тему: «Особенности активности ферментов обмена глюкозы и аденозина в клетках крови у больных раком легких, желудка и кишечника», посвящена актуальной проблеме – онкологическим заболеваниям самых распространенных локализаций. Так рак легких и желудка, в структуре онкологической заболеваемости у мужчин занимают первые две позиции. Высокая заболеваемость и смертность, рост химиорезистентной когорты пациентов со злокачественными образованиями данных локализаций делают тему этого исследования высоко актуальной. Можно подтвердить необходимость данного исследования также тем, что большое количество исследований посвящается клеточному микроокружению опухолей и иммунотерапии, которая направлена на ключевые точки иммунитета, а это значит, что необходимо более детально анализировать метаболический профиль лимфоцитов. Множество работ посвящено изучению роли онкометаболизма – аденозина. В последние пять лет установили, что аденозин является сигнальной молекулой и в большом количестве образуется при гидролизе АТФ во внеклеточном матриксе опухолевой ткани. Аденозин, который резко повышается в метаболическом микроокружении опухолевых клеток, используется этими клетками для локальной иммуносупрессии, с целью выживания опухолевых клонов. Очень актуальной темой является изучение механизмов ускользания опухолевых клеток от распознавания иммунной системой организма. Кроме того, многие исследователи указывают на ведущую роль дисфункции лимфоцитов и других иммунных

клеток в микроэволюции опухолей, развитии клеточной и метаболической гетерогенности, а также опухолевой инвазии, метастазировании и развитии устойчивости к химиопрепаратам. Следует отметить, что гипоксия является одним из главных факторов, который обеспечивает метаболическое перепрограммирование злокачественно трансформированных клеток. В диссертационной работе Мироновой К.А. обсуждается роль обмена аденозина и глюкозы в снижении осмотической резистентности эритроцитов и их сорбционной функции. Корректное понимание патогенеза канцер-ассоциированной анемии и соответственно гипоксии является важным звеном для проведения адекватной профилактики данных состояний и их патогенетической коррекции.

Цель диссертационного исследования сформулирована корректно и точно, поставленные задачи достижимы и соответствуют поставленной цели.

Научная новина диссертационного исследования

В диссертационной работе Мироновой К.А. впервые установлена взаимосвязь нарушений метаболизма глюкозы и аденозина в клетках крови для пациентов с различными типами рака. Установлена взаимосвязь показателя дезорганизации мембран форменных элементов крови с активностью аденозиндезаминазы (АДА), которая вовлечена в утилизацию аденозина. Кроме известной роли для лимфоцитов, впервые соискателем установлена патогенетическая роль АДА в метаболизме и дисфункции эритроцитов при раке легких, желудка и кишечника. Важно отметить, что Миронова К.А. рассматривает системный метаболизм у больных с онкопатологией и впервые делает предположение, которое подтверждает экспериментально, о патогенетической роли обмена аденозина в развитии канцер-ассоциированной анемии.

Положения, выносимые на защиту отражены в работе полностью и их содержание, соответствует данным, выполненным исследований. Материалы, представленные в работе, свидетельствуют о значительном объеме

выполненных исследований, как с практической, так и с теоретической точек зрения.

Обоснованность и достоверность полученных результатов

Исследования, которые были проведены в рамках данной работы имеют качественно продуманный дизайн исследования. Следует отметить, что диссертантом лично были проведены биохимические эксперименты по изучению содержания метаболитов и активностей ферментов как в группах контроля, так и в группах наблюдения. В представленной диссертационной работе качественно проведен статистический анализ полученных данных. В диссертации обоснованно представлены ключевые ферменты метаболизма глюкозы и аденозина, валидированы группы пациентов по возрасту, что имеет очень важное значение. В модельных экспериментах с клетками крови определяется сорбционная способность эритроцитов и осмотическая резистентность данных постклеточных структур. Полученные диссертантом данные обобщены в соответствии с общепринятыми методиками. Обоснованность и достоверность результатов не вызывает сомнений. Поставленные задачи исследования решены полностью. Корректно сформулированы научные положения и выводы. Практические рекомендации, представленные в работе, полностью соответствуют содержанию работы.

Практическая значимость результатов диссертационного исследования

В диссертационной работе установлены патогномоничные универсальные маркёры клеточной дисфункции при раке легких, желудка и кишечника. Данные маркеры могут быть использованы как для оценки риска развития канцер-ассоциированной анемии, так и для установления иммуносупрессии и возможно адекватного контроля проведения иммунотерапии, например, при раке легких. В диссертационной работе представлен усовершенствованный метод определения удельного веса нежизнеспособных лимфоцитов при окраске их витальным красителем.

Данный метод может применяться в клинике для мониторинга цитотоксичности при проведении цитотоксической химиотерапии.

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по рецензируемой работе у меня нет. Указанные ниже замечания носят рекомендательный характер и могут быть учтены соискателем в дальнейшей работе. Как и в любом документе достаточного большого размера есть грамматические ошибки и немногочисленные стилистические повторения.

Указанные вопросы носят уточняющий дискуссионный характер и не влияют на ценность и качество диссертационной работы.

Вопросы:

1. Были ли в исследование включены пациенты с иммунотерапией?
2. Проводился ли анализ (экспериментальный или литературный) влияния иммунотерапии (например, ингибиторами PD-1/PD-L1 у пациентов с раком легких) на содержание аденозина или изучаемых ферментов в лимфоцитах периферической крови.
3. Прошу пояснить патогенетическую основу нарушения обмена аденозина при развитии канцер-ассоциированной анемии.

Заключение

Диссертация Мироновой Ксении Александровны на тему: «Особенности активности ферментов обмена глюкозы и аденозина в клетках крови у больных раком легких, желудка и кишечника», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук 14.03.03 – патологическая физиология, является законченной научно-квалифицированной работой, в которой отражено решение актуальной задачи современной науки – изучение механизмов опухолевого иммуноредактирования и развития канцер-ассоциированной анемии у

пациентов с высоко распространенными локализациями опухолевого роста. Поставленные задачи успешно решены и имеют как фундаментальное, так и высокое практическое значение.

Таким образом, диссертационная работа по актуальности, научной новизне, объему, разработанности исследования, представленности в печатных изданиях соответствует всем требованиям, предъявляемым к диссертациям соответствует пункту 2.2 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Совета Министров Донецкой Народной Республики №2-13 от 27.02.2015 года (с изменениями и дополнениями), а ее автор заслуживает искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности – 14.03.03 – патологическая физиология.

Я, Шатова Ольга Петровна, даю согласие на обработку персональных данных

Официальный оппонент:

Доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии
лечебного факультета Российского национального
исследовательского медицинского университета
им. Н. И. Пирогова, кандидат медицинских наук,
доцент


О.П. Шатова

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
Адрес: Российская Федерация, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1
Телефон: +7 (495) 434-0329
E-mail: rsmu@rsmu.ru

Подпись к.м.н., доцента Шатовой Ольги Петровны заверяю

