

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, ведущего научного сотрудника онкогинекологического отделения хирургических методов лечения №8 (онкогинекологии) федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации Жордания Кирилла Иосифовича на диссертационную работу Слуханчук Екатерины Викторовны «Тромбовоспаление и нарушения гемостаза в патогенезе онкогинекологических заболеваний и в процессе противоопухолевой терапии», представленной к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук в диссертационный совет ДСУ 208.001.28 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (Медицинские науки).

Актуальность темы исследования

На сегодняшний день онкологические заболевания женских репродуктивных органов остаются одной из серьезных медико-социальных проблем не только в России, но и во всем мире. Диссертационная работа Слуханчук Екатерины Викторовны посвящена недостаточно изученной в настоящее время проблеме – проблеме тромбовоспаления и нарушений гемостаза как участников патогенеза тромботических осложнений, опухолевого роста и метастазирования у онкогинекологических пациенток.

Опухолевый рост, прогрессия и метастазирование опухоли неразрывно связаны с активацией системы гемостаза, продукцией тромбина и воспалением. Формирование внеклеточных ловушек, нетоз, было открыто в 2004 году. С тех пор накоплено большое количество различного рода данных об эффектах нетоза, в том числе и у онкологических пациентов. Однако, единого мнения в отношении влияния этого процесса на прогрессию опухоли, метастазирование и развитие тромботических осложнений нет. В настоящий момент пристальное внимание уделяется врожденному и приобретенному дефициту металлопротеиназы ADAMTS13, ее ингибиторов, а также концентрации и активности фактора Виллебранда как потенциальным маркерам риска развития тромботических осложнений в том числе и в онкологии. В последние десятилетия были последовательно открыты полиморфизмы и мутации генов, кодирующих некоторые ферменты и факторы свертывания, предрасполагающие к тромбозу, в том числе мутация фактора V Лейден,

протромбина G20210, метилентетрагидрофолатредуктазы C677T и PAI-I. Их роль в возникновении тромбоза, особенно у онкологических больных, до сих пор остается спорной. Выявленные различные полиморфизмы и мутации генов ферментов участников обмена гомоцистеина являются одной из причин развития дефектов нервной трубки плода, сосудистых осложнений и появления различных видов опухолей. Их вклад в ландшафт рисков развития тромботических осложнений у онкогинекологических пациенток очень интересен. Также отмечены повышенные концентрации гомоцистеина в ряде исследований у онкологических пациентов. Является ли гипергомоцистеинемия причиной активации опухолевого роста и развития тромботических осложнений, или, гипергомоцистеинемия это результат роста опухоли также крайне интересный вопрос. В многочисленных исследованиях показан рост концентрации антифосфолипидных антител у онкологических пациентов. Циркуляция антифосфолипидных антител может являться одним из звеньев патогенеза тромбоза при раке, учитывая тот факт, что риск тромбоза у онкологических пациентов значительно выше, чем у здоровых лиц. В последние годы в исследованиях появились данные о наличии взаимосвязи между патофизиологией АФС и нетозом. Активный нетоз выявили при вторичном АФС на фоне неаутоиммунных и аутоиммунных заболеваний. Патогенетические механизмы этой взаимосвязи, в том числе и у онкологических пациентов, требуют дальнейшего изучения.

Отдельно стоит тема противоопухолевой терапии и ее влияния на систему гемостаза и риски развития тромботических осложнений. Механизмы реализации этого влияния также, вероятно, кроются в гемостатических реакциях и тромбовоспалении. Новые маркеры потенциально дадут возможность прогнозировать эффективность проводимого лечения.

Таким образом, разработка концепции тромбовоспаления и нарушений гемостаза в рамках патогенеза опухолевого роста, метастазирования и тромботических осложнений у онкогинекологических пациенток является крайне актуальной темой, которая способствует дальнейшему формированию как новых диагностических и прогностических подходов к ведению пациентов, так и созданию новых терапевтических стратегий на базе выявленных новых мишеней для терапии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Работа выстроена методически верно. Автор диссертации четко сформулировал цели и задачи исследования. Научные положения, выводы и практические рекомендации,

представленные в диссертации соответствуют поставленным целям и задачам, базируются на результатах, полученных в ходе корректно проведенного исследования.

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации Слуханчук Екатерины Викторовны, обусловлена выбором адекватной программы обработки данных, обеспечивающей статистически значимые значения полученных результатов.

Степень обоснованности научных положений, выводов, практических рекомендаций обеспечена достаточностью объема выборки (262 пациентки в проспективной части исследования и 207 в ретроспективной части), тщательностью ее количественного и качественного анализа.

Выводы и практические рекомендации, сделанные в процессе выполнения диссертационной работы, логичны, вытекают из содержания диссертации, соответствуют поставленным задачам, научно аргументированы и имеют научно-практическую значимость. Практические рекомендации сформулированы на основании полученных результатов и могут служить руководством к работе и основой для дальнейших исследований в этой области.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Научное исследование, представленное в диссертационной работе, построено на достаточном клиническом материале. Основные положения представленной диссертационной работы базируются на материалах, полученных в ходе исследования. Достоверность полученных результатов обоснована адекватной выборкой пациенток, включенных в исследование, структурированным дизайном исследования, использованием специфических диагностических тестов в обследовании пациенток и адекватным видом исследования статистическим анализом данных. Сформулированные выводы объективны и в полной мере отражают результаты проведенного исследования. Анализ литературы включает современные публикации отечественных и зарубежных исследователей, специалистов в данной области.

Новизной исследования является не только изучение реакций тромбовоспаления у онкогинекологических пациенток, но и анализ взаимосвязи этих реакций с работой системы гемостаза, провоспалительными цитокинами, циркулирующими АФА. Проведен интегральный анализ влияния на прогрессию опухоли, метастазирование и тромбогеморрагические осложнения наличия мутаций и полиморфизмов тромбофилии, нарушений фолатного цикла, гипергомоцистеинемии. Впервые проведен анализ влияния

традиционных противотромботических препаратов и на систему гемостаза с позиции реакций тромбовоспаления и с этих же позиций эффект этих препаратов в отношении опухолевого роста и метастазирования. Предложены новые мишени для разработки терапии с учетом вклада реакций тромбовоспаления, возможные диагностические тесты оценки его эффективности.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Значимость результатов диссертационного исследования, полученных в работе Слуханчук Екатерины Викторовны, не вызывает сомнений. Полученные результаты исследования впервые раскрывают проблему тромбовоспаления в онкогинекологии. В исследовании продемонстрирована взаимосвязь формирования внеклеточных ловушек нейтрофилов с опухолевым ростом и метастазированием. По-новому оценена роль наследственной и приобретенной форм тромбофилии в прогнозе у онкогинекологических пациенток. Концепция тромбовоспаления, представленная в исследовании является основой для разработки диагностических критериев оценки тромбовоспаления, выявления мишеней для создания новых стратегий терапии. С учетом данной концепции по-новому возможно взглянуть и на назначения препаратов некоторых групп для химиотерапии, моделировать их влияние, минимизируя возможные побочные эффекты. Интегральная оценка показателей гемостаза, наличия или отсутствия тех или иных форм наследственной и приобретенной тромбофилии, новых маркеров тромбовоспаления, личного и семейного анамнезов, в том числе и с использованием искусственного интеллекта позволит формулировать более точный прогноз как течения основного заболевания, так и риска развития тромбогеморрагических осложнений у онкогинекологических пациенток.

Соответствие диссертации паспорту специальностей

Изложенные в диссертации научные положения соответствуют паспортам научных специальностей: 3.1.4. Акушерство и гинекология, п. 1. Исследования по изучению эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний, п. 4. Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний; 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, п. 2. Исследования на молекулярном, клеточном и органном уровнях этиологии и патогенеза злокачественных опухолей, основанные на современных достижениях ряда естественных наук (генетики, молекулярной биологии, морфологии, иммунологии, биохимии, биофизики и др.).

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По результатам исследования автором опубликовано 19 работ, в том числе 12 оригинальных научных статей в изданиях, индексируемых в международных наукометрических базах данных и 7 иных публикаций по теме диссертационного исследования.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа Слуханчук Екатерины Викторовны изложена в традиционной для научных трудов структуре на 293 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, глав результатов исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, иллюстрирована 45 рисунками, 48 таблицами, клиническим примером. Список литературы состоит из 580 источников, в том числе 26 на русском и 554 на английском языках.

В разделе «Введение» соискателем приведены актуальность и разработанность темы исследования, научная новизна и практическая значимость проведенного исследования, сформулированные цели и задачи исследования.

Первая глава «Обзор литературы» соответствует теме диссертации, представляет подробный анализ русскоязычных и зарубежных источников. При чтении первой главы можно сделать вывод о том, что автор владеет изучаемой научной проблемой, демонстрируя превосходную эрудицию, умение анализировать материал и выбирать основные направления исследования.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» представлены характеристики пациенток участниц (262 пациентки проспективной части диссертационного исследования и 207 пациенток ретроспективной части со злокачественными новообразованиями органов женской репродуктивной системы и молочной железы), подробно описаны дизайн и методы исследования (оценка концентрации антигена МРО, Cit-H3 гистона, концентрации интерлейкина-8, антител к бета-2-гликопротеину 1, концентрации фактора Виллебранда, концентрации и активности ингибиторов ADAMTS13, концентрации гомоцистеина, циркуляции других антифосфолипидных антител, носительства мутаций и полиморфизмов тромбофилии и тд.), которые свидетельствуют о проведении исследования на высоком уровне с высокой степенью достоверности результатов. Достоверность представленных результатов

обеспечена использованием современных методик сбора и обработки информации, точных и соответствующих поставленным задачам методов статистического анализа, позволяющих осуществить коррекцию оцениваемых параметров и вносит поправки на действия влияющих факторов в их многообразии.

В третьей главе «Тромбовоспаление у онкогинекологических пациенток (результаты исследований в проспективной группе)» и в четвертой главе «Наследственная и приобретенная тромбофилии у онкогинекологических пациенток (результаты исследований в ретроспективной группе)» автор подробно описывает полученные результаты. Анализу в проспективной группе подверглись такие показатели и их взаимодействия между собой, как маркеры тромбовоспаления, интерлейкин 8, антифосфолипидные антитела, маркеры активации гемостаза, антиген, активность и ингибитор ADAMTS13, концентрация фактора фон Виллебранда, отношения фактор фон Виллебранда/ADAMTS13:антиген как до начала терапии, так и в динамике. В ретроспективной части исследования проведен анализ частоты встречаемости и вклад в развитие тромботических осложнений генетических форм тромбофилии, гипергомоцистеинемии и АФС у онкогинекологических пациенток на разных стадиях заболевания. Поставленные цели и задачи исследования соответствуют полученным результатам диссертационного исследования.

В пятой главе «Обсуждение результатов» представлен подробный анализ полученных данных, сформулирована концепция тромбовоспаления и нарушений гемостаза у онкогинекологических пациенток. В главе проведено сравнение результатов собственного исследования с имеющимися данными литературы. Кроме того, описаны возможные перспективы развития данной темы и потенциальное ее влияние на развитие науки и практики.

Сформулированные в диссертационной работе выводы вытекают из результатов и соответствуют задачам исследования. Клинически значимыми для использования в повседневной практике представляются практические рекомендации.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата полностью соответствует содержанию диссертации и требованиям ГОСТ Р 7.01.11-2011. В нем отражены актуальность исследования, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту, апробация результатов, личный вклад

актера; изложены материалы и методы исследования; описаны основные результаты работы, их достоверность и обоснованность; сформулированы выводы и практические рекомендации; представлен перечень публикаций автора по теме диссертации и список сокращений.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа выполнена в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.01.11-2011. Полученные результаты достоверны, выводы и заключение обоснованы и логичны. По каждой главе в работе автор сделал четкие выводы. В работе приведены практические рекомендации по использованию полученных результатов и сформулированных научных выводов. Принципиальных замечаний по содержанию диссертации нет, по положениям, выносимым на защиту, выводам и практическим рекомендациям нет.

Заключение

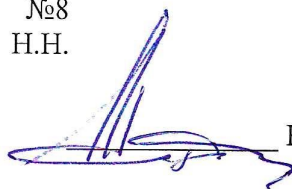
Диссертационная работа Слуханчук Екатерины Викторовны на тему «Тромбовоспаление и нарушения гемостаза в патогенезе онкогинекологических заболеваний и в процессе противоопухолевой терапии», представленная к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук в диссертационный совет ДСУ 208.001.28 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (Медицинские науки), выполненная при участии научных консультантов доктора медицинских наук, профессора, профессора РАН Бицадзе Виктории Омаровны и доктора медицинских наук, профессора Солоповой Антонины Григорьевны является научно-квалификационной работой, в которой на основе выполненных исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в развитии научных направлений по специальностям «Акушерство и гинекология» и «Онкология и лучевая терапия». Автором решена важная научная проблема, имеющая существенное значение для развития акушерства, гинекологии и онкологии по формированию концепции тромбовоспаления и нарушений гемостаза у онкогинекологических пациенток, проведено изучение роли тромбовоспаления и нарушений гемостаза как в прогрессии опухоли и метастазировании, так и в развитии тромбогеморрагических осложнений.

Диссертационная работа Слуханчук Екатерины Викторовны полностью соответствует требованиям установленным п.15 Положения о присуждении ученых

степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный университет имени И.М. Сеченова Министерства Здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора №0692/Р от 06.06.2022 года, (с изменениями, утвержденными приказом ректора №1179 от 29.08.2023 г., приказом Сеченовского Университета №0787/Р от 24 мая 2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (Медицинские науки).

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук, профессор,
ведущий научный сотрудник
онкогинекологического отделения
хирургических методов лечения №8
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.
Блохина» Минздрава России



Кирилл Иосифович Жордания

Подпись доктора медицинских наук, профессора Жордания К.И. заверяю

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ
онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава
России
Кандидат медицинских наук



Ирина Юрьевна Кубасова

«27» марта 2025г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России)

Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе 23

Телефон +7(499)444-24-24

Официальный сайт: <https://www/ronc.ru>. E-mail: info@ronc.ru