

## ОТЗЫВ

Официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, главного врача Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Родильный дом №6 им. проф. В.Ф. Снегирева», профессора кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Зайнулиной Марины Сабировны на диссертационную работу Слуханчук Екатерины Викторовны на тему: «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

Диссертационная работа Слуханчук Екатерины Викторовны посвящена современной и актуальной проблеме – изучению реакций тромбовоспаления и нарушений гемостаза у онкогинекологических пациенток. В последние годы достигнуты небывалые успехи в изучении механизмов опухолевой прогрессии и осложнений в онкологии, развиваются новые технологии в хирургии опухолей, разрабатываются новые лекарственные виды терапии, однако, выживаемость при онкологических заболеваниях, в том числе и в онкогинекологии, значимо не прогрессирует.

В последние годы большое внимание уделяется реакциям тромбовоспаления, как составным звеньям многих патологических процессов в организме человека. Активно ведется изучение роли опухолев- ассоциированных нейтрофилов, а также их производных – внеклеточных ловушек нейтрофилов, в прогрессии опухолевого роста, в метастазировании и развитии тромботических осложнений. Общность патогенетических механизмов тромбовоспаления при остром инфекционном процессе и опухолевом росте дала возможность продвинуться в понимании патогенеза прогрессии рака и его осложнений на фоне прошедшей пандемии COVID-19. Внеклеточные ловушки нейтрофилов (NETs), вырабатываемые в большом количестве в условиях новой коронавирусной инфекции, способствовали развитию альвеолита, повреждению эндотелия, активации тромбоцитов и множеству других процессов, которые в конечном итоге запускали внутрисосудистое

свертывание. При этом, сети хроматина разрушали альвеолярно-капиллярный барьер, гистоны взаимодействовали с мембранными фосфолипидами и усиливали внутриклеточный трансфер ионов кальция, который запускал цитотоксические реакции. Внеклеточные ловушки, при этом, являлись каркасом для построения тромбов и адгезии тромбоцитов. Аналогичные процессы протекают и при раке.

Активаторами нетоза в опухолевой ткани являются различные интерлейкины и факторы роста. Сформированные в процессе нетоза NETs являются строительным материалом для тромбов и активаторами агрегации тромбоцитов, приводя к тромбообразованию у онкологических больных. NETs способствуют выделению в больших количествах фактора Виллебранда на фоне массивной травмы эндотелия с последующим нарушением функционирования оси ADAMTS13/VWF. Фиксируясь к эндотелию сосудов и захватывая из кровотока опухолевые клетки нитями ДНК, NETs обеспечивают метастатический рост опухоли.

Много споров окружает тему тромбофилии у онкологических больных. За последние десятилетия выявлено много видов тромбофилии, как наследственной, так и приобретенной. Часть генетических поломок, ранее считавшихся тромбофилией, в настоящее время таковыми признаются не везде. Данные литературы о вкладе в риск развития тромбоза у пациентов, носителей мутаций протромбина G20210A (FII), FV Leiden и полиморфизмов генов ферментов, участвующих в обмене гомоцистеина, разнятся. Тем более нет единого мнения о проонкогенных свойствах данных мутаций. В многочисленных исследованиях показан рост концентрации антифосфолипидных антител у онкологических пациентов, а это означает, что антифосфолипидные антитела могут являться одним из звеньев патогенеза тромбоза. Пациенты с циркуляцией АФА имеют повышенный риск развития злокачественных новообразований по данным ряда исследователей. Предполагается, что тромбоз на фоне циркуляции АФА связан с иммунным ответом на опухолевые антигены, иммунотерапию рака или системное воспаление при злокачественных новообразованиях. У многих исследователей появились догадки о связи нетоза с циркуляцией АФА, в частности в связи с активизацией процессов нетоза у пациентов с вторичным АФС при различных заболеваниях. Еще один вид тромбофилии, гипергомоцистеинемия, принимает участие в канцерогенезе, приводя к нарушению синтеза ДНК, репарации и метилирования, а также в развитии рак-ассоциированного тромбоза. Тем не менее подробные механизмы влияния гомоцистеина на тромбообразование и опухолевый рост остаются загадкой.

Интересным и не до конца изученным является вопрос влияния различных видов терапии на реакции тромбовоспаления у онкогинекологических пациенток. Потенциальные механизмы, с помощью которых химиотерапия способствует гиперкоагуляции, включают повышение прокоагулянтной активности тканевого фактора, активацию тромбоцитов, повышение концентрации фосфатидилсерина, микрочастиц, повышение концентрации внеклеточной ДНК и повреждение эндотелия с последующими нарушениями функционирования оси ADAMTS13/VWF. Химиотерапевтические препараты за счет прямого токсического действия на эндотелий снижают чувствительность к простациклину, подавляют фибринолиз и звено естественных антикоагулянтов. Нейтрофилы продуцируют растворимые факторы, такие как цитокины и хемокины, которые усиливают механизмы выживания опухолевых клеток и подавляют ответ на терапию.

Изучение вопросов взаимосвязи тромбовоспаления и нарушений гемостаза у онкогинекологических пациенток с прогрессией опухоли, метастазированием, развитием тромбо-геморрагических осложнений в том числе и на фоне проводимых различных видов противоопухолевой терапии представляет большой научный и практический интерес и способствует выявлению новых агентов, которые в дальнейшем могут стать мишенями для разработки новых методов терапии в онкологии.

#### **Степень обоснованности научных положений, выводов и заключений, сформулированных в диссертации**

Цель диссертации Слуханчук Екатерины Викторовны четко сформулирована, строго соответствуют поставленной цели и задачи исследования. Выводы диссертационного исследования обоснованы, аргументированы и соответствуют поставленным задачам исследования. Выводы объективно и полноценно отражают результаты проведенного исследования. В диссертационной работе проведен глубокий анализ большого количества как зарубежных, так и российских литературных источников. Диссертационная работа имеет высокую степень обоснованности и новизны сформулированных в ней научных положений, выводов и практических рекомендаций. Обоснованность научных выводов и утверждений не вызывает сомнений. Диссертация выполнена с применением современных методов исследования и статической обработки данных.

#### **Новизна исследования и полученных результатов, и их достоверность**

В диссертационной работе Слуханчук Екатерины Викторовны «Тромбовоспаление и нарушения гемостаза в патогенезе онкогинекологических заболеваний и в процессе

противоопухолевой терапии» впервые в процессе изучения реакций нетоза, функционирования оси ADAMTS13/VWF, реакций гемостаза, работы интерлейкинов, циркуляции АФА у онкогинекологических пациенток на различных этапах разных видов противоопухолевой терапии сформулирована концепция тромбовоспаления в патогенезе опухолевого роста и метастазирования, а также тромботических осложнений. Было показано, что концентрация маркеров нетоза среди онкогинекологических пациенток (citH3 MPO:Ag) была достоверно повышена по сравнению с контрольной группой. Степень выраженности тромбовоспаления до начала терапии была тем выше, чем больше стадия заболевания. При динамической оценке маркеров нетоза и активации гемостаза у пациенток на фоне химиотерапии было показано, что происходил достоверный рост концентрации как citH3, так и MPO:Ag. Было проанализировано влияние использования низкомолекулярного гепарина и сочетания НМГ + аспирин на течение реакций тромбовоспаления. У онкогинекологических пациенток концентрация провоспалительного ИЛ-8 до начала терапии была достоверно повышена по сравнению с контрольной группой, степень повышения показателя коррелировала со стадией заболеваний. Выявлена корреляция между концентрацией ИЛ-8 и маркерами нетоза. Также у всех онкогинекологических пациенток концентрации маркеров активации гемостаза (Д-димер и ТАТ) до начала терапии (химиотерапии и оперативного лечения) были достоверно выше, чем в группе контроля, и степень повышения их коррелировала со стадией заболевания. Была выявлена зависимость между повышением концентрации маркеров нетоза и маркером активации гемостаза комплексами ТАТ. При анализе показателей функционирования оси ADAMTS13/VWF у онкогинекологических пациенток и в контрольной группе было выявлено достоверное повышение концентрации VWF, при снижении антигена и активности ADAMTS13. Химиотерапия у всех онкогинекологических пациенток провоцировала достоверный значительный рост концентрации VWF:Ag, отношения VWF:Ag/ADAMTS13:Ag, концентрации ADAMTS13:Инг7,28±2,34МЕ/мл, достоверное снижение ADAMTS13:Ag. Рост концентрации VWF и отношения VWF:Ag/ADAMTS13:Ag достоверно коррелировали с концентрацией комплексов ТАТ.

Сформулировано понимание роли наследственной и приобретенной тромбофилии в патогенезе основного заболевания и его осложнений у онкогинекологических пациенток. Анализ результатов исследования в ретроспективной группе выявил достоверные различия между группами с тромботическими осложнениями и без для мутации V Лейден и мутации протромбина. При этом среди пациенток с тромбозами достоверно чаще мутации протромбина и фактора V Лейден выявлялись при наличии отдаленных метастазов и на более поздних стадиях заболевания. У онкогинекологических пациенток было выявлено

достоверное повышение частоты циркуляции АФА. Частота выявления антифосфолипидных антител в подгруппе с тромбозами оказалась достоверно выше, чем в подгруппе без тромбозов. В обеих подгруппах частота выявления АФА росла с увеличением стадии заболевания, что дает возможность рассматривать АФА как часть патогенеза онкологического процесса.

Средняя концентрация гомоцистеина у онкогинекологических пациенток составила  $23 \pm 20,19$   $\mu\text{моль/л}$ , что достоверно превышало показатели контрольной группы  $9 \pm 2,74$   $\mu\text{моль/л}$ . Выявлен риск венозной тромбоэмболии в 2,99 раза выше у пациенток с концентрацией гомоцистеина в плазме крови  $\geq 22$   $\mu\text{моль/л}$  по сравнению с пациентками с концентрацией гомоцистеина  $< 22$   $\mu\text{моль/л}$ . Полученные автором диссертационного исследования результаты являются значимыми для развития данного направления в науке. Сформулированная концепция является основой для дальнейших исследований в данной области.

Диссертационная работа выполнена в рамках доказательной медицины. Для проведения исследования был разработан дизайн, выбраны соответствующие дизайну современные методы исследования, сформирована репрезентативная выборка пациенток проспективной, ретроспективной групп и группы контроля с соблюдением всех этических норм, подобраны статистические методы исследования, программные средства статистики и статистической обработки данных. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Результаты, полученные Слуханчук Екатериной Викторовной в своей научно-исследовательской работе, несомненно, имеют высокую значимость для науки и практики.

Полученные результаты исследования вносят вклад в изучение процессов тромбовоспаления, нетоза, роли приобретенной и наследственных форм тромбофилии не только в развитии тромботических осложнений, но и в прогрессии опухоли и метастазировании. Разработанная концепция тромбовоспаления является основой для дальнейшей выработки новых диагностических и прогностических алгоритмов, а также для поиска новых методов терапии рака с учетом выявленных новых мишеней. Благодаря диссертационной работе появилась возможность по новому взглянуть на эффективность уже используемых препаратов, таких как низкомолекулярные гепарины, как в профилактике тромботических осложнений, так в течении основного заболевания у онкогинекологических пациенток. На основании полученных данных предложена модель

цифровой интегральной оценки анамнестических и лабораторных показателей, с учетом выявленных новых маркеров, которая позволит прогнозировать как течение основного заболевания, так и с большей точностью определить вероятность развития тромботических осложнений.

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Научные положения докторской диссертации соответствуют паспортам научных специальностей, по которым осуществляется защита диссертации: 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.1.6. Онкология, лучевая терапия. Результаты проведенного исследования соответствуют паспорту научной специальности 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 и соответствует паспорту специальности 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 Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer; 7 иных публикаций по теме диссертационного исследования.

### **Структура и содержание диссертации**

Диссертационная работа Слуханчук Екатерины Викторовны изложена 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. Диссертация иллюстрирована 45 рисунками, 48 таблицами, клиническим примером. В библиографическом указателе 580 источников, в том числе 26 на русском и 554 на английском языках.

В разделе «Введение» соискатель аргументировано и убедительно демонстрирует актуальность и значимость данного исследования. Четко обозначены поставленные задачи.

Задачи взаимосвязаны друг с другом и соответствуют цели исследования. Положения, выносимые на защиту, являются достоверными, имеют научную новизну и демонстрируют ценность проведенного исследования.

Глава I. В главе «Обзор литературы» представлены современные данные мировой литературы о тромбовоспалении, нетозе, функционировании оси ADAMTS13/VWF, приобретенной и наследственной формах тромбофилии, антикоагулянтных и неантикоагулянтных эффектах гепаринов, эпидемиологии онкогинекологических заболеваний, шкалах расчета риска тромбоза, современных стратегиях тромбопрофилактики и влиянии химиотерапии на тромбогенез и тромбовоспаление. Автором проведен полноценный обзор данных отечественной и мировой литературы с использованием достаточного количества публикаций.

Глава II «Материалы и методы исследования» представляет характеристику пациенток, описывает методологию и методы исследования, которые свидетельствуют о проведении исследования на высоком уровне с высокой степенью достоверности результатов. Статистическая обработка включала в себя расчет: среднеквадратического отклонения (SD), минимального и максимального значений лабораторных показателей, средней арифметической (M). В расчетах использовались тест Харке–Бера (Jarque–Bera test), критерий Манна–Уитни для несвязанных выборок (Mann–Whitney U-test), расчет  $\rho$ -коэффициента ранговой корреляции Спирмена (англ. Spearman Rank Order Correlations), CI (confidence interval) – доверительный интервал, OR (odds ratio) – отношение шансов, aOR (adjustment odds ratio) – скорректированное отношение шансов. Используемые статистические методы адекватны целям и задачам исследования.

Глава III «Тромбовоспаление у онкогинекологических пациенток (результаты исследований в проспективной группе)» подробно описывает полученные результаты в проспективной группе онкогинекологических пациенток. Анализу 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.

Глава IV «Наследственная и приобретенная тромбофилии у онкогинекологических пациенток (результаты исследований в ретроспективной группе)» представляет данные, полученные при проведении ретроспективной части исследования – частота встречаемости и вклад в развитие тромботических осложнений генетических форм тромбофилии,

гипергомоцистеинемии и АФС у онкогинекологических пациенток на разных стадиях заболевания.

В главе «Обсуждение результатов» в заключении автор проводит подробный анализ полученных данных с формированием концепции тромбовоспаления и нарушений гемостаза у онкогинекологических пациенток, сравнивает результаты собственного исследования с данными отечественной и зарубежной литературы, описывает перспективы развития данной темы и влияние на развитие науки и практики.

Выводы диссертации логично вытекают из полученных автором результатов и соответствуют задачам исследования. Практические рекомендации представляются клинически значимыми для использования в повседневной практике.

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат диссертации по структуре и содержанию полностью соответствует тексту диссертации. В достаточной степени отображает все представленные в работе разделы, основные инновации и заключения. Текст автореферата изложен на 48 страницах, иллюстрирован 3 схемами, 14 рисунками и 26 таблицами, соответствует требованиям ВАК ГОСТ Р7.0.11-2011.

#### **Заключение**

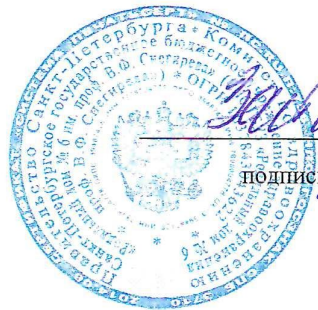
Диссертационная работа Слуханчук Екатерины Викторовна на тему «Тромбовоспаление и нарушения гемостаза в патогенезе онкогинекологических заболеваний и в процессе противоопухолевой терапии», представленной к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (Медицинские науки) 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. Разработана концепция тромбовоспаления и нарушений гемостаза у онкогинекологических пациенток.

Диссертационная работа Слуханчук Екатерины Викторовны полностью соответствует требованиям п.15 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый

Московский государственный медицинский 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 года), 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  
главный врач СПб ГБУЗ «Родильный  
дом №6 им. проф. В.Ф. Снегирева»,  
профессор кафедры акушерства,  
гинекологии и репродуктологии ФГБОУ  
ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова  
Минздрава России



*М.С. Зайнулина*  
подпись

М.С. Зайнулина

Дата «29» 03 2025 год.

Подпись руки доктора медицинских наук, профессора М.С. Зайнулиной заверяю:

Заместитель главного врача по кадрам  
СПб ГБУЗ «Родильный дом №6 им.  
проф. В.Ф. Снегирева»



*Е.М. Андреева*  
подпись

Е.М. Андреева

Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение  
здравоохранения «Родильный дом №6 им. проф. Снегирева»  
Адрес: 191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д.5  
Телефон: (812) 273-54-93  
Электронная почта: [roddom6@zdrav.spb.ru](mailto:roddom6@zdrav.spb.ru)  
Официальный сайт: [roddom6.pf](http://roddom6.pf)