

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, ведущего научного сотрудника, врача-гематолога Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации Васильева Сергея Александровича 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 диссертационного исследования

Роль системы гемостаза в работе других систем организма человека, влияние на различные состояния, в том числе и в онкологии изучается в течение длительного времени. Первоначально исследовалось влияние нарушений в системе гемостаза с точки зрения развития раков ассоциированных тромбозов, однако, в последствие стало известно, что гемостаз помимо прочего, может модулировать течение основного онкологического заболевания, а также способствовать метастазированию.

Разные исследователи в разные временные промежутки изучали влияние наследственной тромбофилии, как мутаций, так и полиморфизмов тромбофилии, на гемостаз у онкологических пациентов, концентрацию гомоцистеина и место гипергомоцистеинемии в развитии онкотромбозов, процессы формирования и влияние циркуляции антифосфолипидных антител на риск развития тромботических осложнений. Результаты полученных исследований не только порой резко отличаются между собой, но и не отражают всей картины происходящего, оценивая лишь прогностический потенциал наследственной и приобретенной тромбофилии.

Не так давно были открыты реакции тромбовоспаления, был дан старт активному изучению процессов гемостаза в разных областях медицины и, в том числе, в онкологии. Прошедшая пандемия COVID-19 показала огромный вклад реакций тромбовоспаления в патогенез критических состояний, указала на механизмы тесной взаимосвязи между системой гемостаза, компонентами системы комплемента, цитокинами, другими участниками воспаления и гемостазом. Было показано, что внеклеточные ловушки

нейтрофилов способны индуцировать тотальную дисрегуляцию системы гемостаза, влияя на все звенья гемостаза.

Активно изучается в последнее время в различных областях медицины, в том числе и в онкологии функционирование оси ADAMTS13/VWF. Как оказалось некоторые виды препаратов для химиотерапии, потенциально крайне эффективные в отношении подавления опухолевого роста, за счет своего негативного влияния на ось ADAMTS13/VWF могут снижать выживаемость, провоцируя развитие тромбозов.

Таким образом, изучение вопросов нарушения гемостаза, современных аспектов тромбовоспаления и их взаимодействия между собой и совместного влияния не только на гемостаз, но и на прогрессию опухоли и метастазирование у онкогинекологических пациентов, влияния различных видов терапии на эти процессы, является крайне актуальной задачей сегодняшнего дня. Помимо этого, важно и рассмотрение влияния имеющихся в арсенале препаратов для противотромботической профилактики и терапии в контексте тромбовоспаления, а также, выявление новых мишеней для разработки новых стратегий терапии в будущем.

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

Диссертационное исследование Слуханчук Екатерины Викторовны выполнено на высоком методическом уровне с использованием современных методов исследования и статистического анализа.

Методология, дизайн исследования, репрезентативность выборки (262 пациентки проспективной части диссертационного исследования и 207 пациенток ретроспективной части злокачественными новообразованиями органов женской репродуктивной системы и молочной железы), специальные методы исследования (оценка концентрации антигена MPO, 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 методы статистической обработки позволяют сделать заключение об обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций.

Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации в полной мере отображают суть работы и полученные результаты.

Научная новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Научная новизна диссертационного исследования не вызывает сомнения. Автором представлены фундаментальные данные о течении реакций тромбовоспаления у онкогинекологических пациенток, в том числе и на фоне различных методов терапии. По результатам исследования сформулирована концепция тромбовоспаления и нарушений в системе гемостаза. Оценен вклад наследственной и приобретенной тромбофилии не только в тромботический риск у онкогинекологических пациенток, но и в прогноз течения основного заболевания и риск метастазирования.

В исследовании выявлено влияние различных видов терапии, включая химиотерапию, на течение реакций тромбовоспаления. Предложены новые прогностические маркеры, а также новые мишени для создания в будущем потенциально новых стратегий терапии.

Приведенные в диссертационной работе результаты исследования получены в рамках доказательной медицины. Соответственно дизайну исследования выбраны современные методы исследования, сформирована выборка пациенток, соблюдены этические нормы. Статистические методы исследования и программное обеспечение обеспечивает достоверность полученных результатов.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Сформулированная по результатам исследования концепция тромбовоспаления и нарушений гемостаза у онкогинекологических пациенток является составной частью сложного патогенеза онкологических заболеваний и тромботических осложнений. Благодаря разработке концепции сформулированы принципы обследования, направленные на оценку интенсивности реакций тромбовоспаления, которые показали свою информативность в ведении онкогинекологических пациенток, повышая эффективность и результативность лечения, снижая риск развития осложнений.

Исследование демонстрирует патогенетическую значимость применения препаратов для противотромботической профилактики и терапии, уже активно используемых на практике, не только в отношении снижения риска развития онкотромбозов, но, и в качестве средств, оказывающих влияние на течение реакций тромбовоспаления, улучшая прогноз и повышая общую выживаемость.

Дальнейшая разработка данной темы будет способствовать появлению новых классов препаратов, с более избирательным действием, на основании выявленных новых мишеней терапии.

Соответствие диссертации паспорту научных специальностей

Научные положения диссертации соответствуют паспортам научных специальностей 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.1.6. Онкология, лучевая терапия. Результаты исследования соответствуют паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, пунктам:

- 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.).

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 19 научных статей в изданиях, индексируемых в международных наукометрических базах данных. Основные положения диссертации доложены на 10 международных и всероссийских конференциях, форумах и конгрессах с международным участием в период с 2020 – 2024 годы.

Структура и содержание работы

Диссертация изложена на 293 страницах машинописного текста и включает в себя разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты ретроспективного и проспективного этапов исследований, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы и практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы. Список литературы включает в себя 580 источников: 26 на русском и 554 на английском языках.

В разделе «Введение» соискателем приведены актуальность и разработанность исследования, научная новизна и практическая значимость проведенного исследования,

сформулированы цели и задачи исследования. Положения, выносимые на защиту, имеют высокую степень достоверности.

В первой главе «Обзор литературы» соискателем приведены данные мировой литературы с использованием достаточного количества публикаций. При чтении первой главы можно сделать вывод, что автор владеет изучаемой научной проблемой и демонстрирует научную эрудицию.

Во второй главе «Материалы и методы» отображены дизайн исследования, методы исследования, клиническая характеристика обследованных женщин, а также статистический анализ данных.

Для статистического анализа были использованы тест Харке–Бера (Jarque–Bera test), критерий Манна–Уитни для несвязанных выборок (Mann–Whitney U-test), расчет ρ -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.

В третьей главе «Тромбовоспаление у онкогинекологических пациенток» и в четвертой главе «Наследственная и приобретенная тромбофилии у онкогинекологических пациенток» соискателем представлены основные материалы собственных исследований в проспективной и ретроспективной группах пациенток.

В пятой главе «Обсуждение результатов» автор сравнивает результаты собственного исследования с тематически сходными исследованиями, представленными в мировой и отечественной литературе, анализирует и интерпретирует их.

Выводы диссертации логично вытекают из полученных автором результатов и отображают основное содержание работы. Практические рекомендации изложены грамотно, соответствуют поставленной цели и положениям, выносимым на защиту.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата полностью соответствует содержанию диссертации и требованиям ГОСТ Р7.011-2011. В нем отображены актуальность, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, положения выносимые на защиту, соответствие паспортам научных специальностей, степени достоверности и апробация результатов, личный вклад, внедрение результатов в практику, результаты работы и их обсуждение,

сформулированы выводы и практические рекомендации, представлен перечень публикаций автора по теме диссертации и список сокращений.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Принципиальных замечаний по оформлению выполненной работы нет. Представленная диссертационная работа Слуханчук Екатерины Викторовны является завершённым научным трудом.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа 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) выполненная с участием 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. Сформулирована концепция тромбовоспаления и нарушений гемостаза в патогенезе онкогинекологических заболеваний, имеющая существенное значение для онкологии, гинекологии и смежных профилей медицинской помощи.

Представленная диссертационная работа полностью соответствует паспортам специальностей 3.1.4. Акушерство и гинекология и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

По актуальности, методическому уровню, новизне полученных данных, научно-практической значимости диссертационная работа 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, врач-гематолог ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Васильев Сергей Александрович

Дата «_12_» _марта_____ 2025г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Васильева С.А. «заверяю».

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, кандидат медицинских наук



Джулакян Унан Леонович

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес организации:

Индекс	125167
Субъект РФ/Зарубежье	г.Москва
Город	Москва
Улица	Новый Зыковский проезд
Дом	4
Телефон	+7(495)612-42-52
e-mail	director@blood.ru
Web-сайт	www.blood.ru