

ОТЗЫВ

официального оппонента Базарного Владимира Викторовича, доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки РФ на диссертационную работу Коробкина Егора Александровича на тему: «Роль изменений редокс-статуса в патогенезе остеопении при хроническом лимфоцитарном лейкозе», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология

Актуальность темы диссертационной работы

В настоящее время проблема снижения минеральной плотности костной ткани (МПК) приобретает особую актуальность в связи с риском переломов костей, а также их осложнениями (посттравматические, инфекционные и др.), долгосрочным снижением качества жизни, летальностью. Наряду с первичным остеопорозом не меньшее внимание вызывает остеопороз вследствие приема лекарственных средств и различных заболеваний, в том числе хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ). Это обусловлено, с одной стороны, стабильной заболеваемостью ХЛЛ, которая составляет в России около 3-4 на 100 тыс., поражением стареющих взрослых, зачастую с длительным выживанием пациентов, что делает его самым распространенным лейкозом среди взрослых в западных странах. При этом, риск снижения МПК при ХЛЛ достигает 67%, а выявляемость остеопороза составляет около 15%, остеопении — не более 35%, что может быть связано с маскированием этой формы остеопороза сенильной и постменопаузальной формами. С другой стороны, патогенез снижения МПК при ХЛЛ изучен недостаточно, данные о взаимодействиях между лимфоидными клетками при ХЛЛ и клетками костной ткани, сопровождающиеся усилением резорбции костного матрикса, участия в этих процессах внутриклеточных сигнальных путей, цитокинов, факторов роста и окислительного стресса зачастую противоречивы и неоднозначны. Предположение о роли окислительного стресса в патогенезе остеопении при ХЛЛ базируется на данных об изменении прооксидантного/антиоксидантного статуса в опухолевых лимфоцитах.

Вышеизложенное свидетельствует об актуальности темы диссертации, высокой потребности и научно-практическом интересе уточнения механизма развития остеопении у больных с ХЛЛ в связи с возможностью поиска новых, обоснованных с патогенетических позиций диагностических, прогностических критериев и терапевтических подходов.

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

Диссертация Коробкина Егора Александровича — это концептуальное научное исследование, проведённое на высоком теоретическом и методологическом уровне. Автор проанализировал большой объём литературных данных, сформулировал выводы, которые согласуются с целью и задачами исследования. Полученные результаты достоверны, а выводы и научные положения обоснованы. Анализ данных проводился с использованием современного сертифицированного оборудования и соответствующих тест-систем, современных статистических методов, необходимых для решения задач в рамках реализации поставленной цели исследования. Результаты представлены в виде информативных графиков и таблиц, наглядно отражающих проведённую статистическую обработку данных. Интерпретируя результаты, автор опирается на актуальные научные подходы, количество данных. Корректность методик исследования и проведённые расчёты позволяют считать результаты достоверными, а выводы и научные положения — обоснованными. Представленные к защите результаты исследования, несомненно, являются подлинными и оригинальными, личный вклад автора диссертации вопросов не вызывает.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность результатов, сформированных положений и выводов подтверждена достаточным объемом клинического материала (76 пациентов, отобранных после анализа 370 первичных больных с ХЛЛ), тщательном

подходе к выбору лабораторных методов исследования, использованием сертифицированного оборудования, а также применением адекватных статистических методов обработки полученных результатов.

Автором впервые было показано, что у больных ХЛЛ остеопения выявляется по данным рентгеновской остеоденситометрии у 29% больных при установлении основного диагноза, у 31% — через 6 месяцев и сопряжена с тяжелым течением опухолевого процесса (увеличение в крови количества лимфоцитов, экспрессирующих антигены опухолевого клона, активности лактатдегидрогеназы, назначением полихимиотерапии), соответствующими морфологическими признаками в костной ткани (снижение объема костной ткани, количества остеоцитов и остеобластов, увеличение количества остеокластов, истончением костных балок), показателями минерального обмена и костного метаболизма в сыворотке и в костной ткани (в сыворотке снижение концентрации ионизированного кальция, фосфора, общего витамина D, терминального С-пропептида проколлагена I типа, увеличение концентрации С-телопептида коллагена I типа, в костной ткани — снижение концентрации матриксной металлопротеиназы-2, увеличение матриксной металлопротеиназы-9).

Впервые выявлено, что у больных ХЛЛ и признаками остеопении окислительный стресс в костной ткани и в сыворотке проявляется накоплением продуктов перекисного окисления липидов в гептановой и в изопропанольной фазах липидного экстракта, продуктов окислительной модификации белков в спонтанном и в металл-индуцированном режимах детекции, снижением резервно-адаптационного потенциала и общего антиоксидантного статуса. Наконец, с использованием регрессионного анализа и математического моделирования автор впервые убедительно продемонстрировал, что у больных ХЛЛ признаки остеопении ассоциированы с показателями редокс-статуса в костной ткани; вероятность их возникновения через 6 месяцев наблюдения моделируется на основании показателей редокс-статуса и минерально-костного обмена в сыворотке на старте исследования.

Новизна исследования подтверждена получением результатов интеллектуальной деятельности: пяти программ для ЭВМ.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Исследование представляет теоретический интерес благодаря изучению содержания в костной ткани и в сыворотке продуктов перекисного окисления липидов, продуктов окислительной модификации белков, резервно-адаптационного потенциала и общего антиоксидантного статуса. Полученные данные расширяют фундаментальные представления о закономерностях изменений редокс-статуса у больных ХЛЛ и остеопенией. Автору удалось выявить, что выраженность остеопении у больных ХЛЛ нарастает по мере накопления в костной ткани продуктов перекисного окисления липидов в гептановой и в изопропанольной фазах липидного экстракта, продуктов окислительной модификации белков в спонтанном и в металл-индуцированном режимах детекции, снижения резервно-адаптационного потенциала и общего антиоксидантного статуса.

С практической точки зрения работа ценна тем, что её результаты имеют потенциал для внедрения в медицинскую практику. Представляют интерес данные о том, что признаки остеопении наблюдаются у 29% больных ХЛЛ при постановке диагноза и нарастают в динамике 6-месячного наблюдения, сопряжены с тяжелым течением опухолевого процесса, назначением полихимиотерапии, снижением в сыворотке концентрация ионизированного кальция, фосфора, общего витамина D, тестостерона, концентрации терминального С-пропептида проколлагена I типа, увеличением концентрации С-телопептида коллагена I типа, в костной ткани снижением концентрация матриксной металлопротеиназы-2 и увеличением концентрация матриксной металлопротеиназы-9. В клинической практике могут быть использованы результаты по математическому моделированию вероятности возникновения остеопении у больных ХЛЛ через 6 месяцев на основании

концентрации в сыворотке показателей редокс-статуса и минерально-костного обмена на старте исследования

Полученные результаты нашли применение в образовательной сфере в учебном процессе кафедр патофизиологии и терапевтического профиля при обучении студентов, ординаторов, курсантов, а также в практической работе нефрологических и эндокринологических отделений медицинских организаций, что подтверждается документированными актами внедрения.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.3.3. Патологическая физиология, в частности пунктам: п. 2. — Изучение механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенных факторов, в том числе механизмов формирования патологических систем и нарушений информационного процесса, обуславливающих развитие заболеваний; п. 3. — Изучение механизмов системных изменений при локальном повреждении и закономерностей генерализации патологических процессов; п. 10. — Анализ взаимоотношений общего и частного, части и целого, единства и борьбы противоположностей в динамике развития патологического процесса или болезни.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По результатам исследования автором опубликовано 19 научных работ, отражающих содержание диссертации, в том числе 3 работы из Перечня рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ рецензируемых научных изданиях Перечня ВАК при Минобрнауки России, 3 — в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования (Web of Science, Scopus), 4 — в материалах конференций, 4 — в иных изданиях, получено 5 свидетельств о регистрации программ для ЭВМ.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа объемом 157 страниц представляет собой законченное научное исследование, выполненное в соответствии с установленными требованиями. Работа структурирована, состоит из введения с обоснованием актуальности исследования, подробного аналитического обзора литературы, описания дизайна и методологии исследования, представления и анализа полученных результатов, заключения с выводами, включает обширный библиографический список из 345 источников (31 отечественного и 314 зарубежных публикаций), что свидетельствует о глубине проработки темы. Наглядность представления результатов обеспечивают 23 таблицы и 12 иллюстраций (включая 2 авторские схемы).

Во введении автор последовательно анализирует степень разработанности проблемы, четко формулирует цели и задачи работы, раскрывает теоретическую и практическую значимость исследования, выделяет элементы научной новизны, определяет положения, выносимые на защиту, а также приводит сведения об апробации результатов и своем личном вкладе в исследование.

Аналитический обзор литературы составлен логично и написан научным языком. Он представляет собой систематизированное изложение современных научных представлений об этиологии и патогенезе снижения МПК при ХЛЛ и включает общую характеристику, современные представления об этиологии и патогенезе ХЛЛ, в том числе роль изменений редокс-статуса, общую характеристику и патогенез остеодеструктивного синдрома, имеющиеся сведения о патогенезе снижения МПК при ХЛЛ и др. гемобластозах. Этот раздел демонстрирует глубокое понимание автором исследуемой проблематики, а три рисунка облегчают восприятие сложной информации.

Методологический раздел содержит детальную схему подробную дизайна исследования, описание исследуемых групп, особенности их формирования с учетом нормативной базы по этому вопросу и одобрения этического комитета ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол № 3

от 10.04.2023 г., протокол № 1 от 07.02.2025 г.). Дана характеристика используемым клиническим, инструментальным, иммунологическим, биохимическим, включая оценку ремоделирования костной ткани и редокс-статуса в костной ткани и в сыворотке, морфологические методы исследования в костной ткани, статистические методы, включая логистическую и линейную регрессию, построение математических моделей с применением языка программирования Python v3.9. Все методы соответствуют современным научным стандартам и обеспечивают достоверность полученных результатов.

Третья глава, озаглавленная «Результаты исследования», представляет собой обобщение авторских исследований и состоит из нескольких разделов. В этой главе последовательно изложены данные о клиническом статусе и верификация остеопении у больных с ХЛЛ, роли в патогенезе остеопении изменений ремоделирования костной ткани, редокс-статуса в костной ткани и в сыворотке у больных, а также интегративный подход с использованием математического моделирования для освещения роли окислительного стресса в патогенезе остеопении. Результаты сопоставлены с данными других исследований и дополнены графическими иллюстрациями и таблицами. В заключительной части автор не только подводит итоги, но и формулирует схему возможной роль окислительного стресса в патогенезе остеопении при ХЛЛ с учетом собственных данных, а также сведений из литературных источников.

Работа завершается выводами и практическими рекомендациями, которые логично вытекают из представленного материала и отвечают на вопросы, поставленные в задачах исследования. Названия всех глав отражают их содержание. Достоверность данных, правильность их обработки и интерпретация не вызывают сомнений. Выводы, научная новизна и практическая значимость диссертации отвечают цели и задачам исследования. Основные положения и выводы хорошо аргументированы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат полностью отражает содержание, результаты, основные положения и выводы диссертационного исследования Е.А. Коробкина.

Замечания по содержанию и оформлению диссертации

Принципиальных возражений основная концепция работы, положения, выносимые на защиту, полученные данные не вызывают. Отмечая в целом высокий уровень выполненного исследования, считаю необходимым в плане научной дискуссии поставить ряд вопросов перед соискателем:

1. Какие механизмы кроме окислительного стресса вносят существенный вклад в нарушение ремоделирования костной ткани при ХЛЛ?
2. От чего в большей степени зависит развитие остеопении при ХЛЛ – от опухолевой прогрессии или от цитостатической терапии?

Возникшие вопросы не снижают научно-практическую значимость выполненной работы, носят дискуссионный характер.

Заключение

Диссертационная работа Коробкина Егора Александровича на тему: «Роль изменений редокс-статуса в патогенезе остеопении при хроническом лимфоцитарном лейкозе», выполненная под руководством д.м.н., профессора Осикова М.В., на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение научной задачи, имеющей важное значение для патологической физиологии — установлена роль окислительного стресса в крови и в костной ткани как одного из механизмов патогенеза и прогрессирования и фактора вероятности возникновения остеопении у больных с хроническим лимфоцитарным лейкозом. Полученные результаты обладают значительным практическим потенциалом и могут быть

