

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Федотовой Антонины Юрьевны «Влияние канцерогенеза на окислительно-восстановительные процессы и морфологию эритроцитов циркулирующей крови», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

Актуальность темы исследования

Изучение патогенеза проявлений паранеопластического синдрома является актуальной задачей современной медицины и биологии, принимая во внимание распространенность и не имеющую тенденцию к снижению частоту встречаемости злокачественных опухолей, необходимость совершенствования их методов диагностики, лечения и профилактики. Одним из ключевых синдромов, сопровождающих большинство злокачественных новообразований, является анемия, ее патогенез до конца не ясен, а развивающийся при опухолевом росте окислительный стресс может выступать в роли ключевого патогенетического фактора, его продукты являться диагностическими маркерами, а звенья патогенеза выступать в роли мишеней при базисной терапии анемического синдрома.

Как известно, одним из продуктов метаболизма в организме человека выступают свободные радикалы и высокореактогенные формы веществ, в частности, активные формы кислорода (АФК). АФК выступают в роли регуляторов внутриклеточной сигнализации, транскрипции, пролиферации, дифференцировки и гибели клеток, тем самым участвуя в структурно-функциональной организации, накоплено большое количество данных об абсолютной необходимости АФК для реализации процессов жизнедеятельности в физиологических условиях. В тоже время АФК участвуют в деструкции молекул, клеток и тканей организма, реализации негативного действия ксенобиотиков. Как известно, редокс-статус определяется как баланс активности систем генерации и утилизации АФК в организме. В связи с этим, диссертационное исследование Федотовой А.Ю., посвященное изучению редокс-статуса в эритроцитах и плазме, а также его

взаимосвязи с морфологией эритроцитов при экспериментальной асцитной опухоли яичников является актуальным.

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

Диссертация является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, основанной на достаточном объеме экспериментального и клинического материала с применением современных методов исследования. Содержание экспериментальных животных и исследования на них выполнялись согласно Правилам лабораторной практики в Российской Федерации, в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, «Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств». Результаты получены на сертифицированном оборудовании с использованием высокоинформативных методов: гематологических, биохимических, морфологических, включая атомно-силовую микроскопию, иммуноферментного анализа, экспериментального моделирования. Выводы и основные положения, выносимые на защиту, конкретны, корректно сформулированы, аргументированы и логично вытекают из проведенного исследования, в достаточной мере отражают поставленные задачи.

Достоверность и новизна полученных результатов

Достоверность полученных результатов, изложенных в диссертационной работе, определяется применением современных методов исследования, достаточным объемом проведенных экспериментов (190 беспородных крыс), в исследование также были включены 25 больных раком яичников и 25 соматически здоровых женщин, соответствующей статистической обработкой полученных данных. План исследования соответствовал Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях и был одобрен этическим комитетом Института медицины, экологии и физической

культуры ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (протокол № 4 от 10.04.2014 г).

Впервые получены комплексные данные об изменении редокс-статуса в эритроцитах и плазме в динамике экспериментальной асцитной опухоли яичников, включая уровень продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и продуктов окислительной модификации белков (ОМБ), активности ферментативного звена системы глутатиона. Новизна исследования обусловлена также изучением с использованием метода атомно-силовой микроскопии и световой микроскопии архитектоники, ригидности, топологии, морфологических индексов эритроцитов, периферического отдела эритрона и концентрации эритропоэтина в сыворотке у экспериментальных животных и больных раком яичников. Новыми являются данные о взаимосвязи показателей редокс-статуса в эритроцитах и морфологии эритроцитов, показателями периферического отдела эритрона в динамике экспериментальной асцитной опухоли яичников.

Значимость для науки и практики результатов диссертации

Теоретическая значимость результатов проведенного исследования заключается в получении новых сведений об особенностях редокс-статуса эритроцитов и плазмы при экспериментальной асцитной опухоли яичников, морфологических особенностях эритроцитов в динамике экспериментальной асцитной опухоли яичников и у женщин с раком яичников, а также взаимосвязи показателей редокс-статуса и морфологии эритроцитов при экспериментальной асцитной опухоли яичников. Прикладной аспект выполненной А.Ю. Федотовой работы связан с тем, что полученные новые данные в контексте патогенеза анемии при паранеопластическом синдроме могут быть предпосылкой для проведения дальнейших экспериментальных и клинических исследований, использованы в качестве диагностических критериев и служить основой для разработки новых и совершенствования существующих методов профилактики и фармакологической коррекции поражения эритроцитов при злокачественных новообразованиях.

Модельная система визуализации архитектоники эритроцитов с использованием оптической и атомно-силовой микроскопии может быть использована в лабораториях при исследовании эритроцитов в экспериментальных и клинических условиях. Результаты проведенного исследования могут быть внедрены в учебный процесс и использованы для преподавания курсов «Физиология», «Патофизиология», «Биофизика».

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертация изложена на 129 страницах машинописного текста, иллюстрирована 25 таблицами, 18 рисунками, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов, списка литературы. Список литературы включает 236 источников, из которых 119 иностранных. Семь выводов отражают основные результаты диссертационного исследования. Большая их часть конкретна, объективна и соответствует поставленным задачам, отражает суть и результаты работы, подтверждаются представленными фактическими данными. Основные положения и результаты диссертационной работы представлены на международных и всероссийских конференциях, а также опубликованы в 17 печатных работах, из них 5 – в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, 1 – в издании, входящем в международную реферативную базу данных и систему цитирования Scopus.

Принципиальных возражений основная концепция работы, положения, выносимые на защиту, полученные данные не вызывают. В качестве замечаний по представленной диссертационной работе, отражающих сугубо личное мнение оппонента, можно отметить следующее:

1. Единичные ошибки и опечатки по тексту диссертации и автореферата. Так, в выводе № 2 автор одновременно говорит об активности и уровне ферментов. На стр. 10 автореферата написано о «повышении активности супероксиддисмутазы и каталазы по сравнению с контролем в стационарную и терминальную фазы роста неоплазмы»,

ссылаясь на табл. 2, в которой нет значимых изменений активности СОД.

2. Название диссертации не в полной мере соответствует ее содержанию: изучению взаимосвязи редокс-статуса и морфологии эритроцитов при экспериментальной асцитной опухоли яичников; автор не исследовала канцерогенез в целом и окислительно-восстановительные процессы, а изучала только редокс-статус в плазме и эритроцитах при конкретной опухоли; в этом же контексте в диссертации и в автореферате автор трактует полученные результаты применительно к «неоплазме», «неопластическому процессу», «канцерогенезу» и т.д., а не к изучаемой асцитной опухоли яичников.
3. Задача № 5 по «оценке интенсивности эритропоэза» не может быть решена только путем исследования периферического отдела эритрона (количество эритроцитов, ретикулоцитов) и уровня ЭПО в крови, которые автор относит к «показателям эритропоэза в организме-опухоленосителе при неопластических процессах» (цит. стр. 54 диссертации).
4. Ряд положений научной новизны исследования, а также вывод № 3 носят декларативный характер, не отражают конкретные полученные результаты; выводы № 5 и № 7 практически идентичны положениям, выносимым на защиту № 3 и № 4 соответственно.
5. В большинстве представленных таблиц находятся как минимум 3 исследуемые группы, а указанный в методах стат. обработки материала в единственном числе критерий Манна-Уитни не позволяет проводить множественные сравнения.
6. Схема (рис. 18 в диссертации), резюмирующая полученные результаты, не содержит предполагаемые механизмы обнаруженных изменений редокс-статуса и морфологии эритроцитов при экспериментальной асцитной опухоли яичников, а лишь констатирует изменение исследуемых показателей и связь между ними.

7. Полагаю, что клинический фрагмент диссертации излишен, принимая во внимание ее представление по биологическим наукам, достаточный объем экспериментальных исследований, а также отсутствие исследований у женщин с раком яичников редокс-статуса в крови и как следствие взаимосвязи последнего с морфологией эритроцитов.
8. Использование корреляционного анализа позволяет установить наличие и характер связи между показателями, а не связи между изменением одного показателя и изменением другого, что отражено, например, в выводе №6, в тексте диссертации и автореферата; кроме этого, установленные корреляции не позволяют говорить о причинно-следственных взаимоотношениях, что описано в резюме диссертации.
9. Замена термина «статистическая значимость» на «достоверность» недопустимо с семантических позиций русского языка и искажает восприятие результатов проведенного исследования.
10. Внедрение полученных автором диссертации результатов исследования в практику биохимического отдела Научно-исследовательского медико-биологического центра ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» возможно в качестве показателей для сравнения у конкретной группы больных с раком яичников, а не «в качестве референсных значений при обследовании онкологических больных с анемией» (цит. стр. 8 диссертации), так как референсные значения формируются при обследовании здорового населения и гематологические показатели у больных с раком яичников не могут быть экстраполированы на соответствующие показатели у всех «онкологических больных».

Отмечая в целом достаточный уровень выполненного исследования, считаю необходимым в плане научной дискуссии поставить ряд вопросов перед соискателем:

1. Почему в контексте исследуемой взаимосвязи редокс-статуса и состояния эритроцитов при экспериментальной асцитной опухоли

яичников не использованы простые и информативные методы оценки осмотической и кислотной резистентности, механической устойчивости, деформабильности эритроцитов?

2. Как Вы можете объяснить, что при экспериментальной асцитной опухоли яичников уровень продуктов ПОЛ и ОМБ в эритроцитах в динамике от стационарной фазы к терминальной не возрастает, а количество патологически измененных форм эритроцитов в крови при этом увеличивается? На этом фоне в терминальную стадию чем обусловлено повышение активности каталазы и одновременно снижение активности глутатионпероксидазы в эритроцитах?
3. Как Вы считаете, почему при экспериментальной асцитной опухоли яичников в крови уровень ЭПО увеличен, а количество ретикулоцитов при этом снижено?

Заключение

Диссертация Федотовой Антонины Юрьевны «Влияние канцерогенеза на окислительно-восстановительные процессы и морфологию эритроцитов циркулирующей крови», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение конкретной задачи, имеющей существенное значение для биологии, а именно патологической физиологии – проведена оценка и установлены взаимосвязи между редокс-статусом эритроцитов и плазмы и морфологией эритроцитов в динамике экспериментальной асцитной опухоли яичников. По актуальности, методическому уровню исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертация соответствует требованиям раздела II «Положения о присуждении ученых степеней» (утв. Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335, 02.08.2016 г. № 748), предъявляемым к

кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук (специальности 14.03.03 – патологическая физиология, 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология),
профессор (ученое звание по кафедре патологической физиологии),
заведующий кафедрой Патологической физиологии,
ведущий научный сотрудник научно-образовательного центра «Проблемы фундаментальной медицины» ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет» Минздрава России

М.В. Осиков



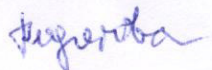
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64,
тел.: +7 (351) 262-78-23, E-mail: kanc@chelsma.ru, www.chelsma.ru

Отзыв официального оппонента поступил «28» ноября 2019 г.
Ученый секретарь Совета Д 004.027.02



И.А. Тузанкина

С отзывом официального оппонента ознакомлена «28» ноября 2019 г.
Соискатель



А.Ю. Федотова