

УТВЕРЖДАЮ

Директор федерального государственного
бюджетного научного учреждения «Томский
национальный исследовательский медицинский
центр Российской академии наук»,

доктор биологических наук, профессор,
академик РАН _____

В.А. Степанов

«10» _____ 2023 г.



ОТЗЫВ

**ведущей организации - Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук» о научно-практической
значимости диссертационной работы Королевой Анны Анатольевны
«Молекулярно-генетические факторы системы гемостаза в оценке риска
развития периоперационных сердечно-сосудистых осложнений у
онкологических больных с опухолями торакоабдоминальной локализации»,
представленной к защите на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук
по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия**

**Актуальность темы диссертационной работы, ее связь с планами
медицинских отраслей науки и народного хозяйства**

Несмотря на определенные успехи в ранней диагностике злокачественных новообразований ряда локализаций, остается широко востребованным комбинированное лечение онкологических больных с использованием оперативного вмешательства, направленного на удаление первичного очага. Пациенты с операбельными злокачественными новообразованиями, в частности, таких локализаций, как рак легкого, рак пищевода и рак желудка, требуют обширных хирургических манипуляций, при этом важными факторами,

определяющими исход заболевания, являются возраст больного, распространенность опухолевого процесса, объем операции и наличие сопутствующих патологических процессов, среди которых сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующие позиции.

В связи с этим в настоящее время большое внимание уделяется всесторонней оценке функциональных резервов сердечно-сосудистой системы организма больного, что позволяет выбрать оптимальный метод лечения с учетом анализа операционных рисков, а также разработать меры по профилактике послеоперационных осложнений и летальности. При этом в последние годы помимо исследования клинических и иммунобиохимических показателей активно изучается роль генетических факторов.

Система гемостаза достаточно хорошо изучена при сердечно-сосудистых заболеваниях, определены генетические маркеры (факторы), позволяющие предсказывать риск и служить критерием для назначения адекватного лечения. В то же время этот вопрос не так глубоко проработан для пациентов со злокачественными новообразованиями, в том числе нуждающихся в оперативном лечении. В настоящее время перечень факторов сердечно-сосудистого риска, оценка которых является залогом эффективности планируемого лечения данной категории пациентов, не учитывает роль молекулярно-генетических детерминант сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Именно этому вопросу – определению генетических основ, определяющих степень риска развития осложнений у онкологических больных, посвящено исследование А.А.Королевой.

Автор позиционирует свое исследование как направленное на разработку маркеров молекулярно-генетической природы, которые бы могли предсказать индивидуальный риск тромботических осложнений в условиях оперативного вмешательства. Тот факт, что сегодня известно много вариантов тромбофилии, и показано, что предрасположенность может носить как врожденный характер (генетически обусловленный), так и вторичный (приобретенный) характер, делает актуальным предпринятые автором исследования, результат которых

может послужить и для разработки методов профилактики сердечно-сосудистых осложнений при проведении противоопухолевого лечения у онкологических больных торакоабдоминального профиля. Работа полностью отвечает современным направлениям Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации, а именно приоритету 20В «Переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных)». Выявление информативных маркеров, ассоциированных с риском периоперационных осложнений у больных со злокачественными новообразованиями указанных локализаций, позволит оптимизировать предоперационную подготовку пациентов, для которых установлены факторы высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов, рекомендаций

Основной целью работы было определить молекулярно-генетические факторы системы гемостаза, указывающие на повышение риска развития осложнений в послеоперационном периоде у онкологических больных с опухолями торакоабдоминальной локализации. Генетические основы сердечно-сосудистых заболеваний получили должное внимание со стороны специалистов, поскольку вносят свой вклад в формирование предрасположенности к сердечно-сосудистой патологии, наряду с факторами внешней среды, свидетельствуя о мультифакторной природе нарушений системы гемостаза. Новизна работы заключается в комплексном подходе к оценке степени риска развития сердечно-сосудистых осложнений у оперированных онкологических больных с учётом генетической предрасположенности к болезням органов кровообращения.

Получены новые данные о частоте аллельных вариантов ключевых генов системы гемостаза у онкологических пациентов, перенесших оперативное лечение. При этом среди них установлены генотипы, указывающие на высокий

риск тяжелых осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. На этой основе могут быть конкретизированы группы пациентов для предоперационного тестирования генетических маркеров, определяющих величину риска осложнений. Полученные результаты указывают на возможность разработки патогенетически обоснованной профилактики сердечно-сосудистой патологии среди носителей генетических маркеров повышенного риска тромбообразования.

Результаты проведенного исследования обозначили перспективы ДНК-диагностики на основе полиморфизма генов, контролирующей систему тромбообразования, обеспечивающих индивидуальные особенности функционирования изучаемых факторов у каждого пациента. Тестирование мутаций в генах свёртывающей системы крови, обуславливающих высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений при хирургическом лечении больных раком желудка, пищевода и лёгкого, послужит основой для разработки патогенетически обоснованной профилактики сердечно-сосудистой патологии среди носителей генетических маркеров повышенного риска тромбообразования.

На основе полученных данных сформулированы выводы, содержащие quintessence фактических результатов, согласованные с поставленными задачами. Положения, выносимые на защиту, полностью вытекают из полученных результатов, фокусируя важные аспекты проведенного исследования, имеющие как теоретический, так и практический интерес. Оказалось, что повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений у больных злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации ассоциирован с синергизмом генетических факторов тромбоза. Выявлены кандидатные гены, ассоциированные с высоким риском осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Заключительное положение свидетельствует о возможности трансляции в клиническую практику ДНК-диагностики для выявления маркеров тромбофилии у больных с проявлениями сердечно-сосудистой недостаточности, либо имеющих её в семейном анамнезе. Практические рекомендации указывают на перспективность разработки схем профилактики тромбоэмболических

осложнений в послеоперационном периоде у пациентов с высоким генетическим риском.

Обоснованность использованных методов, а также полученных результатов и положений диссертации

Диссертационная работа выполнена на высоком методологическом уровне и достаточном экспериментальном и клиническом материалах. В работе использованы современные морфологические и молекулярно-генетические методы исследования. Статистическая обработка полученных результатов осуществлена с использованием адекватных и современных методов, что позволяет говорить о достоверности полученных результатов. Методология исследования построена на проведении анализа связи полиморфизма генов системы гемостаза с результатами хирургического лечения, в основном аспекте учета манифестации тромбо-эмболических осложнений и других тяжелых проявлений сердечно-сосудистой недостаточности у больных с опухолями торакоабдоминальной локализации. Формирование групп обследуемых учитывало критерии, позволявшие обеспечить сопоставимость групп пациентов по основным патогенетически значимым факторам. Дана полная характеристика клинико-морфологических показателей, включая результаты лабораторных исследований. Здесь было бы хорошо представить данные о лабораторных показателях гемостаза, чтобы сравнить их уровень с генотипами соответствующих генов. Замечание не принципиально. Диагностика нарушений гемостаза проводилась стандартными инструментальными методами с использованием высокотехнологичной аппаратуры. Методический подход базировался на использовании анализа ПЦР, который позволяет протестировать тот спектр генов, оценка полиморфизмов которых может иметь значение для определения риска сердечно-сосудистых нарушений в периоперационном периоде. Статистическая обработка полученных результатов осуществлена с использованием адекватных и современных методов, что позволяет говорить о достоверности полученных результатов. Анализ результатов проведен корректно,

они внесены в таблицы и подробно описаны. Полученные в диссертационной работе результаты, выводы и практические рекомендации научно аргументированы и достоверны, что дает основания сделать вывод об обоснованности сформулированных Королевой А.А. теоретических положений и выводов. Положения, выносимые на защиту, построены на основе полученных результатов и сформулированы с учетом фундаментальной и практической значимости данных.

Значимость полученных результатов для развития медицинской науки

В результате диссертационного исследования Королевой А.А. обозначены научно-обоснованные маркеры оценки риска сердечно-сосудистых нарушений в послеоперационном периоде у больных раком желудка, раком легкого и раком пищевода на основании учета полиморфизма генов, вовлеченных в регуляцию гемостаза. Это позволит предпринять необходимые меры для профилактики подобного рода осложнений и обеспечит благоприятное течение периоперационного периода.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные результаты могут быть внедрены в обучающие курсы для студентов лечебно-профилактического, педиатрического, медико-профилактического и фармацевтического факультетов в медицинских университетах на кафедрах патологической физиологии, онкологии, фармакологии, гигиены, а также при обучении в клинической ординатуре и на курсах повышения квалификации врачей-онкологов.

Общие замечания по работе

Принципиальных замечаний к работе нет. Однако хотелось бы отметить некоторые моменты, связанные с используемой терминологией. В частности, не совсем корректно использовать термин «частота полиморфизмов», речь идет о частоте генотипов или аллелей. При сравнении групп стоит говорить о

значимости (но не достоверности) различий между анализируемыми факторами. Автор может подумать на будущее о расширении исследований для сопоставления генотипов исследуемых регуляторных факторов системы гемостаза с уровнем их продукции у одного и того же индивидуума, что прояснит их патогенетическое значение. В работе много синонимов для обозначения одного и того же феномена или процесса, что затрудняет понимание. Указанные замечания не принципиальны и не влияют на высокую оценку работы. Отдельные стилистические погрешности и опечатки не снижают общей научной ценности диссертации.

Вопросы:

1. По какому принципу Вы выбрали для включения в исследование именно эти (указанные в материалах и методах) гены, кодирующие соответствующие факторы?

2. Какие гены, по результатам Вашего исследования, могут быть рекомендованы в первую очередь для тестирования с целью определения риска послеоперационных осложнений у пациентов?

Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы.

Научные публикации и представление материалов на научной конференции отражают основное содержание работы, раскрывают положения, выносимые на защиту.

Заключение

Диссертационная работа Королевой Анны Анатольевны «Молекулярно-генетические факторы системы гемостаза в оценке риска развития периоперационных сердечно-сосудистых осложнений у онкологических больных с опухолями торакоабдоминальной локализации» представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная задача – выявлены генетические маркеры

оценки риска осложнений системы гемостаза в периоперационном периоде у больных раком торакоабдоминальной локализации, имеющая существенное значение для развития онкологии.

По объему и методологическому уровню выполненных исследований, научной новизне, практической значимости полученных результатов, а также по представлению результатов в открытой печати диссертационная работа Королевой А.А. полностью соответствует требованиям ВАК пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 г. №1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Королева Анна Анатольевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Отзыв на диссертацию Королевой Анны Анатольевны «Молекулярно-генетические факторы системы гемостаза в оценке риска развития периоперационных сердечно-сосудистых осложнений у онкологических больных с опухолями торакоабдоминальной локализации» обсужден и одобрен на межлабораторном семинаре НИИ онкологии Томского НИМЦ (протокол №5 от 01 марта 2023 года).

Заместитель директора по научной работе
НИИ онкологии Томского НИМЦ,
заведующая лаборатории молекулярной
онкологии и иммунологии
НИИ онкологии Томского НИМЦ,
доктор биологических наук, профессор,
член-корреспондент РАН

Надежда Викторовна Чердынцева

Главный научный сотрудник
отделения абдоминальной онкологии
НИИ онкологии Томского НИМЦ,
доктор медицинских наук

Алексей Юрьевич Добродеев

Подпись доктора биологических наук, профессора, член-корр. РАН Чердынцевой Н.В. и подпись доктора медицинских наук Добродеева А.Ю. «ЗАВЕРЯЮ»:

Ученый секретарь Томского НИМЦ,

кандидат биологических наук

«10» 03 2023 г.



И.Ю. Хитринская

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Адрес: Россия, 634050, г. Томск, ул. Набережная реки Ушайки, д.10

Тел.: +7(3822)51-22-28

E-mail: center@tnimc.ru

Сайт: <http://www.tnimc.ru>