

Отзыв официального оппонента
доктора медицинских наук, профессора Савченко Андрея Анатольевича
на диссертацию Паршиной Анастасии Анатольевны на тему:
«Патогенетическая роль нетоза в коагуляции плазмы и фибринолизе
при раке толстого кишечника (экспериментально-клиническое
исследование)», представленную к защите на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности: 14.03.03. –
патологическая физиология

Актуальность диссертационного исследования. При онкологических заболеваниях повышается частота развития венозных тромбозов и тромбоэмболий – жизнеугрожающих осложнений, значимо влияющих на течение и исход основного заболевания. Избыточное тромбообразование при наличии злокачественных новообразований принято связывать как со свойствами опухолевых клеток (продукция тканевого фактора, угнетение фибринолиза), так и с реакциями макроорганизма, в первую очередь, развитием воспаления. При этом как зоне локализации опухоли, так и на системном уровне закономерно проявляется взаимосвязь реакций иммунитета и гемостаза, как ключевых, ответственных за поддержание гомеостаза организма в целом. В представленной диссертационной работе Паршина А.А. исследует роль одного из факторов неспецифической резистентности – нетоза и его морфологического субстрата – нейтрофильных внеклеточных ловушек в реализации формирования гиперкоагуляции в условиях существования неоплазии. Актуальность изучения особенностей развития иммуновоспалительных реакций, в контексте поиска новых путей влияния на состояние систем гемостаза и фибринолиза, в особенности в ситуациях, когда иммуновоспалительные и гемостатические процессы взаимообусловлены, т.е. в условиях воспаления, не вызывает сомнений.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Диссертация состоит из вводной части, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований,

обсуждения, выводов и списка использованной литературы. Диссертация изложена на 113 страницах, иллюстрирована 9 рисунками и 18 таблицами. В списке литературы 178 источников, из них 27 отечественных и 151 – зарубежный. В вводной части приведены цели и задачи исследования, сформулированы три положения, выносимые на защиту, предоставлена информация об апробации и внедрении результатов исследования. Диссертант приводит обзор литературы, выполненный с использованием достаточного объема достоверных источников, и демонстрирует современный взгляд на предмет изучения. Описание материалов и методов исследования включает концептуальную схему – экспериментальная модель литического нетоза в аутоплазме, выполненная с использованием биоматериала, полученного от онкобольных и от добровольцев, а также подробное и последовательное изложение методологии. Выбранные диссертантом методы являются объективными, современными и подходящими для решения поставленных задач. Статистическая обработка полученных результатов выполнена в программе Statistica 10, с применением тестов, адекватных для выявления значимости отличий как при сравнении групп пациентов и контрольных лиц, так и для анализа динамики показателей внутри групп. Количество исследованного материала достаточно для экспериментальной работы. Выводы, сформулированные в работе, следует считать соответствующими поставленным задачам и полученным данным. По материалам диссертации опубликовано 7 работ: 3 статьи в ведущих рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, а также – 4 тезиса в сборниках материалов конференций. Также, диссертантом создан задел для продолжения исследований в данной области.

Научная новизна диссертационной работы. Данные, полученные в результате проведенного исследования, являются новыми и уточняют имеющиеся знания о роли реакций неспецифической резистентности в процессах формирования и растворения фибринового сгустка, у лиц больных раком толстого кишечника. Паршиной А.А. установлено, что нейтрофилы

онкобольных находятся в состоянии истощения, обладают меньшим активационным потенциалом, в результате чего, нейтрофильные внеклеточные ловушки содержат компоненты, обладающие преимущественно прокоагулянтными свойствами, при этом снижена и потенциальная способность активировать специализированную фибринолитическую систему, а также осуществлять протеолиз тромба.

Значение результатов исследования для теории и практики

Научная значимость. Представленная диссертационная работа вносит вклад в уточнение фундаментальных знаний об особенностях защитных механизмов нейтрофилов, как компонента врожденного иммунитета, о их роли в процессах фибринообразования и фибринолиза, как при отсутствии активного воспалительного процесса, так и при наличии злокачественной опухоли и опухоль-ассоциированного воспаления. В целом, работа позволяет расширить представление о патогенетической роли нетоза, как механизма врожденного иммунитета в формировании состояния хронической гиперкоагуляции.

Практическое значение. Результаты диссертационного исследования могут быть использованы для разработки методов патогенетической терапии гиперкоагуляции, ассоциированной с воспалением, развивающимся при онкологических заболеваниях.

Общие замечания. Принципиальных замечаний к представленному диссертационному исследованию не имею, общая оценка положительная. Диссертанту имею ряд вопросов и замечаний, которые могут быть представлены в ходе научной дискуссии:

1. В описание группы обследованных с онкологической патологией необходимо включать определение стадии заболевания по классификации TNM.
2. Чем обоснована оценка фибринообразования методом регистрации пространственного роста фибринового сгустка по сравнению с применяемой в клинических лабораториях тромбоэластографией?

3. В главе 4. Обсуждение полученных результатов написано «... для лучшего понимания стоит разграничить понятия нетоза – как процесс формирования НВЛ, т.е. одного из возможных вариантов активности клетки и собственно НВЛ – как конкретную структуру». В чем различие нейтрофильных внеклеточных ловушек, являющихся проявлением клеточной активности, и нейтрофильных внеклеточных ловушек являющихся конкретной структурой?
4. Доказано ли проявление «прижизненного» нетоза при онкологических заболеваниях?
5. Нейтрофилы на разных стадиях онкогенеза могут проявлять как противоопухолевую, так и проопухолевую активность. С какой из указанных позиций следует рассматривать выявленные в работе взаимосвязи между уровнем формирования нейтрофильных внеклеточных ловушек и коагуляцией у пациентов с онкологическими заболеваниями?
6. Характерна ли выявленная взаимосвязь при онкологии между уровнем формирования нейтрофильных внеклеточных ловушек и коагуляцией и другими иммуновоспалительными процессами?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Паршиной Анастасии Анатольевны на тему «Патогенетическая роль нетоза в коагуляции плазмы и фибринолизе при раке толстого кишечника (экспериментально-клиническое исследование)» представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03. – патологическая физиология (медицинские науки) является завершенной научно-квалификационной работой, которая решает актуальную научную задачу уточнения патогенетической роли литического нетоза в процессах коагуляции плазмы крови и фибринолиза при раке толстого кишечника. Представленная работа соответствует п.2, п.4 и п.8 паспорта специальности «Патологическая физиология». Работа соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждении ученых степеней»

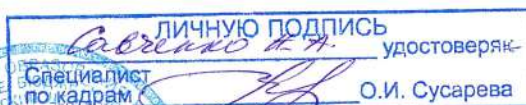
утвержденного Правительством РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (с изменениями от 01.10.2018 г.), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Диссертант достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03. – патологическая физиология.

«05» апреля 2021 года

Официальный оппонент: руководитель лаборатории
клеточно-молекулярной физиологии и патологии
обособленного подразделения «Научно-исследовательский
институт медицинских проблем Севера»
ФГБНУ «Федеральный исследовательский
центр «Красноярский научный центр Сибирского
отделения РАН», доктор медицинских наук,
профессор



Савченко Андрей Анатольевич



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр
Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное
подразделение «НИИ медицинских проблем Севера», 660022, Красноярский
край, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г.

Телефон: 8 (391) 228-06-62; e-mail: aasavchenko@yandex.ru