

РЕЦЕНЗИЯ

**на диссертацию Фоменко Юрия Михайловича
на тему «Внеклеточные нуклеиновые кислоты и катаболиты пуринов при
комбинированной терапии местно-распространенного
рака шейки матки», представленную на соискание степени доктора
философии (PhD) по специальности 6D110100 – Медицина**

1. Актуальность темы исследования и ее связь с общенаучными и общегосударственными программами (запросами практики и развития науки и техники)

Одной из важнейших проблем современного здравоохранения является лечение злокачественных новообразований, среди которых достаточно большую актуальность имеет лечение рака шейки матки. Так в Казахстане ежедневно умирают от рака шейки матки две женщины. На сегодня в Казахстане рак шейки матки диагностирован более чем у 12 тысяч женщин. Стоит отметить, что Всемирная организация здравоохранения объявляла 2019 год - годом борьбы с раком шейки матки.

В этой связи, достаточно большую актуальность имеет повышение эффективности раннего выявления и лечения РШМ, в т.ч. на основе изучения молекулярно-клеточных механизмов патогенеза заболевания.

Одним из основных методов лечения РШМ в настоящее время является сочетанная лучевая терапия, как самостоятельный метод, так и в составе программ комбинированного лечения. Поэтому усилия исследователей, изучающих РШМ, направлены на поиск наиболее эффективных видов комбинированной терапии и выявление эффективных маркеров прогрессирования заболевания. При этом одним из перспективных направлений исследования в онкологии является изучение внеклеточных пуринов и нуклеиновых кислот.

В этой связи, диссертационная работа Фоменко Юрия Михайловича посвящена актуальному направлению - изучению содержания свободных пуриновых оснований, интермедиатов катаболизма пуринов и внеклеточных нуклеиновых кислот в плазме крови и эритроцитах у больных раком шейки матки до и после сочетанно-лучевой и комбинированной терапии.

2. Научные результаты в рамках требований к диссертациям

Научные результаты, представленные в диссертационной работе Фоменко Ю.М., соответствуют требованиям «Правил присуждения степеней». Основные результаты исследования нашли отражение в сформулированных автором основных положениях, выносимых на защиту. Научные результаты строго соответствуют поставленным задачам. Диссертационная работа докторанта решает важные научно-практические задачи в поиске эффективных маркеров прогрессирования РШМ и выявлении эффективных методов лечения заболевания. Основное содержание диссертационной работы Фоменко Ю.М..

представлено в 12 опубликованных работах, в том числе: 3 – в изданиях, рекомендованных Комитетом; 1 – в международном научном издании, входящем в базу данных компании Scopus; 5 – в материалах международных конференций; 1 - в международном научном издании. Получено 2 свидетельства о государственной регистрации прав на объект авторского права. Полученные результаты позволили разработать рабочую гипотезу причины изменения содержания внеклеточных нуклеиновых кислот, интермедиатов катаболизма пуринов и образования внеклеточных нейтрофильных ловушек в крови больных, а также пути их участия в патогенезе РШМ.

3. Степень обоснованности и достоверности каждого результата (научного положения), выводов и заключения соискателя, сформулированных в диссертации.

Результаты, выводы и заключение, приведенные в диссертации Фоменко Ю.М., установлены на основе ретроспективного анализа историй болезни 177 больных РШМ II и III стадий с гистологической верификацией пролеченных на базе КГП «Областной онкологический диспансер» г. Караганды в период с 2012 по 2016 гг. и проспективного исследования на 36 больных местнораспространенным РШМ, у которых проводилось исследование биохимических показателей плазмы и эритроцитов крови. Достаточную степень обоснованности и достоверности первого результата (положения, выносимого на защиту) определяют непосредственные результаты комбинированной терапии рака шейки матки, выявленные в рамках ретроспективного исследования. Обоснованность и достоверность второго результата подтверждается исследованием содержания внеклеточных нуклеиновых кислот и кислоторастворимых фракций предшественников нуклеиновых кислот в плазме крови. Высокую степень обоснованности и достоверности третьего результата подтверждает исследование содержания свободных пуриновых оснований и интермедиатов катаболизма пуринов в эритроцитах и плазме крови больных РШМ со стадией IIb и III. Обоснованность и достоверность четвертого результата подтверждается результатами исследования образования спонтанных внеклеточных ловушек в крови больных РШМ до и после лечения. Высокую степень обоснованности и достоверности пятого результата подтверждает проведенный корреляционный анализ показателей внеклеточных нуклеиновых кислот и катаболизма пуринов в эритроцитах и плазме крови больных РШМ до лечения. Достоверность и обоснованность шестого положения подтверждается результатами исследования содержания внеклеточных нуклеиновых кислот и кислоторастворимых фракций предшественников нуклеиновых кислот в плазме крови и эритроцитах больных РШМ на фоне различных режимов лечения. Заключение и выводы согласуются с содержанием и результатами диссертации, ее целью и задачами, отличаются единством и логической завершенностью.

4. Степень новизны каждого научного результата (положения), и вывода диссертанта, сформулированных в диссертации.

Первый результат является частично новым. Так как существуют публикации, указывающие на то, что комбинация сочетанной лучевой терапии с цисплатиной является достаточно эффективным методом лечения МР РШМ, несмотря на более выраженную токсичность.

Второй результат является новым, полученный лично автором в ходе выполнения работ по теме диссертации. Автором показано, что степень снижения уровня внеклеточных нуклеиновых кислот зависит от стадии опухоли.

Третий результат является новым, полученный лично автором в ходе выполнения работ по теме диссертации. Автором установлены достоверное увеличение ксантина и мочевой кислоты в плазме крови больных РШМ, и снижение содержания гуанина, гипоксантина и аденина в эритроцитах больных РШМ, а также разнонаправленные изменения индексов пуринового обмена и активности ксантиноксидазы.

Четвертый результат является новым, полученный лично автором в ходе выполнения работ по теме диссертации. Автором выявлена способность к генерации внеклеточных ловушек нейтрофилами крови у больных РШМ

Пятый результат является новым, полученный лично автором в ходе выполнения работ по теме диссертации. Автором установлена взаимосвязь между внеклеточными нуклеиновыми кислотами и интермедиатами обмена пуринов в плазме и эритроцитах крови больных РШМ.

Шестой результат является новым, полученный лично автором в ходе выполнения работ по теме диссертации. Автором выявлено наличие разнонаправленного эффекта на направленность изменения внеклеточных нуклеиновых кислот и интермедиатов катаболизма пуринов в крови больных РШМ при применении различных видов комбинированной терапии.

5. Оценка внутреннего единства полученных результатов.

Диссертационная работа Фоменко Ю.М., представляющая собой рукопись, объемом 127 страницы текста компьютерного набора, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений. В тексте представлены: 59 таблиц и 28 рисунков. Прослеживается тщательная работа по каждому разделу диссертационной работы. Полностью раскрыта тема работы, достигнута поставленная цель, решены поставленные задачи.

6. Направленность полученных соискателем результатов на решение соответствующей актуальной проблемы, теоретической или прикладной задачи.

Практическая значимость полученных результатов определяется тем, что установлении наиболее эффективного вида комбинированного лечения РШМ - комбинации сочетано-лучевой терапии с цисплатином, повышающей частоту полных и частичных ответов опухоли на 28,3% и 3-летнюю выживаемость у больных местнораспространенным РШМ по сравнению с пациентками,

получавшими только сочетано-лучевую терапию. Особое практическое значение имеет установление того, что уровень внеклеточной РНК в плазме крови может рассматриваться как потенциальный маркер прогрессирования РШМ.

7. Подтверждение достаточной полноты публикаций основных положений, результатов, выводов и заключения диссертации.

Анализ диссертационной работы Фоменко Ю.М. свидетельствует о том, что достаточно большой материал диссертационного исследования тщательно проанализирован автором на высоком научном уровне. Диссертация прошла хорошую апробацию, обсуждалась на международных конференциях. По теме диссертации опубликован 12 печатных работ, 3 из них в изданиях из списка журналов, рекомендованных Комитетом, 1 работа в международном научном издании, входящем в базу данных компании Scopus, 1 в международном научном издании. Опубликованные работы докторанта отражают содержание диссертации и имеют научный и практический интерес.

8. Соответствие аннотации содержанию диссертации.

Аннотация соответствует содержанию диссертации и содержит краткое изложение актуальности, целей и задач, основных положений, выносимых на защиту, а также результатов исследований.

9. Недостатки по содержанию и оформлению диссертации

Имеется ряд замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы Фоменко Юрия Михайловича:

1. В работе периодически встречается ошибки в написании сокращений таких понятий как «Внеклеточные нейтрофильные ловушки» (используется сокращение ВНЛ, но в ряде мест встречается сокращение НВЛ), «внеклеточные нуклеиновые кислоты» (используется сокращение вк НК, но в ряде мест встречается сокращение вн НК). Не все сокращения включены в перечень сокращений (например, СЛТ, ГМФ, ИМФ, ЛТ, F, C и др.). Вообще сам список сокращений целесообразно изложить в алфавитном порядке. Кроме того в тексте фторафур сокращается по разному - то как «F», то как «Ф», цисплатин сокращается по разному - то как «C», то как «Ц».

2. В подразделе «2.6. Методы статистического анализа» диссертанат указывает, что статистическая обработка включала «Оценку непосредственных и отдаленных результатов лечения пациентов раком шейки матки в Карагандинской области за период 2012-2016 гг.», но это не статистический метод как таковой. В этом подразделе должны описываться только непосредственно методы статистического анализа, которые используются для данной оценки.

3. В таблицах 28 и 59 приведены результаты корреляционного анализа, но ни в самой таблице (примечаниях к ней) ни в тексте описания данных таблиц, ни в подразделе «2.6. Методы статистического анализа» не указано на

основании каких значений коэффициента корреляции принималось значение о наличии высокой или средней корреляции.

4. По всем источникам литературы, которые имеют ссылку на веб-страницу, целесообразно указать дату доступа, поскольку отдельные ссылки не работают. По отдельным источникам указаны неполные данные (например не указан год), а источник под номером 133 не содержит полного названия публикации – дается лишь ссылка на веб-страницу.

5. Диссертант делает вывод «9. Разработана рабочая гипотеза причины изменения содержания внеклеточных нуклеиновых кислот...», но в тексте работы эта гипотеза раскрыта по сути в виде отдельных умозаключений «В порядке гипотезы можно предположить...». Целесообразно описание гипотезы выделить в отдельный подраздел и (или) представить ее в наглядной форме (в виде блок-схемы и т.д.).

6. В работе имеется ряд грамматических и орфографических ошибок, стилистических неточностей и некорректных формулировок.

Вместе с тем, приведенные замечания не носят принципиального характера и не оказывают существенного влияния на общую оценку диссертационной работы.

10. Заключение о возможности присуждения степени доктора философии (PhD) по соответствующей специальности.

Диссертационная работа Фоменко Юрия Михайловича на тему «Внеклеточные нуклеиновые кислоты и катаболиты пуринов при комбинированной терапии местно-распространенного рака шейки матки», представленная на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110100 – «Медицина», по своей актуальности, объему, содержанию, высокому методическому уровню исследований, научной новизне и практической значимости обоснованности выводов соответствует требованиям Правил присуждения степеней, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Фоменко Юрий Михайлович заслуживает присуждения степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110100 – «Медицина».

**Руководитель Центра развития образования
и науки РГП «Республиканский
центр развития здравоохранения» МЗ РК, д.м.н.**

В.В. Койков



10 февраля 2020 года