

Рецензия

на диссертационную работу докторанта Фоменко Юрия Михайловича на тему: «Внеклеточные нуклеиновые кислоты и катаболиты пуринов при комбинированной терапии местнораспространенного рака шейки матки.», представленную на соискание степени доктора философии (PhD)

по специальности «Медицина» (6D110100).

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

Рак шейки матки (РШМ) – это социально-значимая проблема развивающихся стран, лидирующая причина смертности женщин трудоспособного возраста. Рак шейки матки занимает четвертое место среди онкологических заболеваний у женщин и седьмое место среди всех злокачественных новообразований.

В Республике Казахстан показатель заболеваемости составил 9,9‰ (2018г.), в сравнении с 2017г 10‰. Показатели смертности от рака шейки матки 9,1% (2018г.). В Казахстане рак шейки матки среди злокачественных опухолей занимает 5 ранговую позицию и десятое место по смертности в общей популяции. В 2018 году доля злокачественных новообразований шейки матки в общей заболеваемости онкологической патологией составила 9,9%, доля смертности 9,1%. [Показатели онкологической службы РК за 2018г.].

На сегодняшний день основной метод лечения распространенного рака шейки матки является проведение химио-лучевой терапии.

Проведение лучевой терапии с использованием повышенных доз облучения ведет к уменьшению частоты местного прогрессирования, лучевое повреждение тканей и органов малого таза лимитируют возможности дальнейшего увеличения дозы. Кроме этого, лучевая терапия недостаточно эффективно контролирует метастазы в парааортальные забрюшинные лимфоузлы, которые наблюдаются у 30% больных с местно-распространенным процессом, и не влияет на рост отдаленных метастазов [3]. При комбинации лучевой терапии с химиотерапией противоопухолевые препараты усиливают лучевое повреждение опухолевых клеток и оказывают воздействие на отдаленные метастазы. Таким образом, совместное применение лучевой терапии и химиотерапии может повысить противоопухолевый эффект лечения больных РШМ.

Важным направлением медико-биологических исследований является изучение внеклеточных (или циркулирующих) нуклеиновых кислот (вкНК), роли пуринов в процессах регуляции в норме и патологических состояниях, в том числе при злокачественных новообразованиях. Полученные автором данные позволяют рекомендовать определение нуклеиновых кислот в эффективности проводимой терапии

2. Научные результаты в рамках требований к диссертациям.

Диссертационная работа написана в классическом варианте, изложена на 127 страницах, состоит из введения, литературного обзора, 3. глав собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованных источников 168(из них иностранных- 122). Работа проиллюстрирована 59 таблицами, 28 рисунками.

Глава 1. «Комбинированная терапия и показатели гомеостаза крови у больных местнораспространенным раком шейки матки» посвящена обзору литературы, где изложены современные вопросы лечения распространенного рака шейки матки. Диссертант анализирует результаты современного лечения больных распространенным раком шейки матки. Приводит данные о выживаемости больных, получивших сочетанно-лучевую терапию самостоятельную и в сочетании с химиотерапией. Детально приводит литературные данные о изменении внеклеточных нуклеиновых кислот и катаболитов пуринов при различных заболеваниях.

В разделе «Материал и методы» автором представлены данные о пациентах, включенных в исследование и методах исследования, проводимых данным больным. Для реализации поставленных задач работа проводилась в ООД г. Караганды, биохимические исследования -на базе научной лаборатории кафедры биохимии Карагандинской медицинской академии.

Обследуемые пациентки были разделены на 3 группы, сопоставимые по клиническому течению, распространенности процесса, возрастному составу. В 1 группу вошли больные с местнораспространенным РШМ(55), получивших сочетанно-лучевую терапию, во 2 группе (77), получивших сочетанно-лучевую терапию, фторурафур. 3 группа составили пациентки (45), пролеченных по схеме сочетанно-лучевая терапия с цисплатином. Результативность проведенного лечения оценивалась по регрессии объема опухоли по данным УЗИ ОМТ.

В 3главе представлены данные о лечении больных местнораспространенным раком шейки матки. Комбинация сочетанной лучевой терапии с цисплатином позволила повысить частоту полных и клинических ответов опухоли шейки матки на 28,3% по сравнению с проведением только лучевой терапии, повысить степень регрессии опухоли шейки матки на 26,7% по сравнению с пациентками, получавшими только лучевую терапию, и на 24,1% по сравнению с больными, получавшими сочетано-лучевую терапию с фторафуром.

В 4, 5главе приведены данные биохимического исследования крови на содержание нуклеиновых кислот и катаболитов пуринов в процессе различными методами лечения рака шейки матки.

Анализ полученных данных показал, что местно-распространенный РШМ стадии IIб не сопровождался достоверными изменениями со стороны вк НК и КРФ, тогда как при III стадии выявлено достоверное снижение вк ДНК, сорбированной на эритроцитах, таким образом, рост вк НК зависит от

степени распространенности процесса.

РШМ - III стадии сопровождается ростом содержания ксантина и мочевой кислоты в плазме крови больных. В плазме крови больных РШМ III стадии наблюдалось статистически значимое снижение интенсивности пуринового обмена при достоверном росте индекса ПТГ, что свидетельствовало о развитии гипоксического состояния. Эти изменения сопровождались увеличением активности КО как на первом, так и на втором этапах. Более выраженные изменения наблюдались в эритроцитах крови больных РШМ III стадии, что документировалось статистически значимым увеличением содержания гуанина, гипоксантина и аденина. В эритроцитах крови больных сохранялся выявленный ранее дисбаланс активности КО: снижение общей активности фермента при увеличении активности КО на втором этапе (превращение ксантина в мочевую кислоту). Также выявлено статистически значимое отличие индекса К/ГК в плазме крови больных РШМ III стадии относительно такового на стадии IIб.

Переход РШМ в III стадию сопровождается развитием гипоксического состояния, что документировалось ростом индекса ПТГ, а также высоким уровнем ксантина и мочевой кислоты в плазме крови больных. Более выраженные изменения спектра катаболитов пуринов отмечены в эритроцитах крови больных РШМ. Высокий уровень гуанина, гипоксантина и аденина в эритроцитах крови больных РШМ позволяет высказать предположение о нарушении активности ферментов путей спасения, что свидетельствует о глубоких метаболических нарушениях в красных клетках.

Полученные автором данные выявили зависимость между степенью аккумуляции интермедиатов пуринового катаболизма в плазме крови и эритроцитах больных РШМ в зависимости от стадии заболевания.

В заключении представлены обобщенные данные исследования в сравнительном аспекте с литературными данными. Заключение написано логично, обоснованно.

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

Обоснованность и достоверность положений, выносимых на защиту подтверждается адекватностью и согласованностью по данным комплексного исследования, научных выводов, объемом клинического материала, полнотой статистического анализа.

Из представленных результатов выявлено, что применение лучевой терапии в комбинации с цисплатином позволило улучшить результаты терапии у больных распространенным раком шейки матки повышает частоту полных и частичных клинических регрессий опухоли шейки матки на 28,3% и 3 летнюю выживаемость на 18% по сравнению с проведением только лучевого лечения.

Полученные автором данные выявили зависимость между степенью

аккумуляции интермедиатов пуринового катаболизма в плазме крови и эритроцитах больных РШМ в зависимости от стадии заболевания, не эффективности проводимой терапии.

4. Степень новизны каждого результата(положения) и выводов диссертанта.

Научная новизна полученных результатов обусловлена исследованием внеклеточных нуклеиновых кислот и катаболитов пуринов при комбинированной терапии местнораспространенного рака шейки матки.

Результат 1. данное исследование повторяет результаты литературных данных что проведение химио-лучевой терапии у больных распространенным раком шейки матки повышает показатели выживаемости.

Результаты последующих выводов представлены, полученными впервые результатами биохимических исследований, таких как исследованием внеклеточных нуклеиновых кислот и катаболитов пуринов при комбинированной терапии местно-распространенного рака шейки матки. Применение в практической медицине данного диагностического теста позволит проводить контроль эффективности терапии.

5. Оценка внутреннего единства полученных результатов.

Диссертационная работа характеризуется внутренним единством целей и задач исследования. Основные положения, полученные результаты логически вытекают из существа работы, обосновывают правильность и практическую значимость выбранного направления исследования.

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

Выполнение диссертационного исследования направлено на решение актуальных проблем медицинской реабилитации. Результаты работы внедрены в КГП «Областной онкологический диспансер» г. Караганды, в учебный процесс кафедры онкологии и биохимии Карагандинского государственного медицинского университета. Результаты работы подтверждены актами внедрения.

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

Основные результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на международной конференции молодых ученых «Мир науки и молодежь: эра стремительных изменений» 28 апреля 2018 (Караганда); на международной научной конференции «Modern problems of clinical medicine» 10-16 мая 2018 (Czech Republic, Prague); IASGO World Congress, September 9-12, 2018 (Moscow); международной научно-практической конференции «Персонафицированный подход в диагностике и лечении злокачественных

новообразований» 11-12 октября 2018 (Астана); Sino-French-Kazakh Workshop on Innovative Therapeutic Solutions for Cancer and Ageing diseases 18-19 October 2018 (Nazarbayev University, Astana); на заседании кафедры онкологии и лучевой диагностики КГМУ 23.01.2019; на заседании НЭК 20.02.2019 №1.

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ: в материалах международных конференций - 5, в научных изданиях, рекомендуемых Комитетом – 3 (журнал «Медицина и экология» - 2, Современные проблемы науки и образования -1), в международном научном издании (“Georgian Medical News”) – 1, в международном научном издании, входящем в базу данных компании Scopus (журнал «Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences») – 1. Получено 2 свидетельства о государственной регистрации прав на объект авторского права, выданные комитетом Министерства юстиции РК № 2797 от 27 августа 2018 г. («Внеклеточные нуклеиновые кислоты крови больных местно-распространенным раком шейки матки и на фоне комбинированной терапии»), № 2800 от 27 августа 2018 г. («Катаболиты пуринов крови больных местно-распространенным раком шейки матки»).

8. Недостатки по содержанию и оформлению диссертации.

Работа, в целом заслуживает положительной оценки. Имеются вопросы к диссертанту.

1. В разделе «Актуальность проблемы» не раскрыто значение диагностики биохимических исследований (определение пуринов) у больных раком шейки матки в процессе лечения.
2. Автором не представлены данные о связи между оценкой регрессии опухоли и содержанием нуклеиновых кислот и пуринов.
3. В работе не раскрыто, для чего изучена корреляционная связь между ВНК и интермедиатами катаболизма пуринов в крови больных РШМ в процессе лечения.
4. В «Заключение» не полностью раскрыто значение исследования предлагаемых автором для применения в клинической практике.
5. Выводы, посвященные биохимическим исследованиям очень громоздкие, перечисление результатов как констатация факта без интерпретации полученных данных.

В 9 выводе «Разработана рабочая гипотеза 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.». Вывод транспорантный.

Соискатель не ставил задачу разработки гипотезы причины изменения данных биохимических показателей, тем более о путях их участия в патогенезе шейки матки.

Считаю вывод не корректным, так как в группе больных не были

представлены данные о сопутствующих заболеваниях пациентов, не было четкого разделения распространенности онкологического процесса, а также малое количество исследуемых больных.

6. Имеются орфографические ошибки.

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

Научно-квалификационная работа Фоменко Ю.М. на тему: «Внеклеточные нуклеиновые кислоты и катаболиты пуринов при комбинированной терапии местнораспространенного рака шейки матки.» является законченным, самостоятельным научным исследованием, в котором изложены научно-обоснованные разработки, обеспечивающие совершенствование лечения больных раком шейки матки.

Диссертационная работа Фоменко Ю.М., представленную на соискание степени доктора философии(PhD) по специальности «Медицина»(6D110100) по объему, научной новизне, практической значимости соответствует требованиям, предъявляемых к диссертационным работам, а сам автор заслуживает искомой степени.

Заведующая отделением гинекологии МЦ «ХАК»,
профессор кафедры онкологии Каз.НМУ им.
Асфендиярова

проф., д.м.н. Байназарова А.А.

подпись Байназаровой А.А. заверяю начальник отдела кадров Микропуло Ю.

