

ОТЗЫВ

официального оппонента Пикина Олега Валентиновича на диссертацию Колеговой Елены Сергеевны «Белки клеточной подвижности и их регуляция в патогенезе и прогнозе метастазирования у больных немелкоклеточным раком легкого», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.12 – онкология, 14.03.03 – патологическая физиология

Актуальность темы выполненной работы. Рак легкого является наиболее распространенной формой злокачественных опухолей и представляет собой одну из актуальных проблем клинической онкологии. В экономически развитых странах мира и в Российской Федерации это заболевание остается главной причиной смертности онкологических больных, преимущественно мужчин. Трудности своевременной диагностики и недостаточная эффективность методов лечения делают неоспоримой актуальность рассматриваемой проблемы. Быстрая прогрессия является основным препятствием для эффективного лечения немелкоклеточного рака легкого.

Важное свойство опухолевых клеток – приобретение способности к передвижению, определяет метастатический потенциал опухоли. В работе очень подробно и логично изложены данные, свидетельствующие о целесообразности изучения роли белков клеточной подвижности и их регуляции в развитии метастазов, что, безусловно, внесёт важный вклад в понимание фундаментальных аспектов развития и прогрессирования немелкоклеточного рака легкого.

Изучение этих механизмов позволит не только расширить фундаментальные представления об опухолевом росте, но и выделить новые критерии прогноза течения злокачественных новообразований, создать возможность объективно формировать более узкие группы повышенного онкологического риска среди пациентов с немелкоклеточным раком легкого после операции. Таким образом, диссертационное исследование Е.С. Колеговой, посвященное изучению белков клеточной подвижности и их регуляции в патогенезе и прогнозе метастазирования у больных немелкоклеточным раком легкого, представляется актуальным научным исследованием.

Общая методология и методики исследования. Методическая сторона исследования решена на современном уровне и заслуживает положительной оценки. Работа выполнена на достаточном объеме клинического материала. Следует также отметить, что в работе использовались современные молекулярно-биологические и биохимические методы исследования. Результаты наблюдений проанализированы с помощью адекватных статистических методов обработки информации.

Степень обоснованности и достоверности положений, выводов, рекомендаций.

Диссертационная работа основана на данных, являющихся результатом анализа значительного объема исследований, выполненных на современном методическом уровне. Обоснованность и достоверность полученных результатов, кроме того, определяются адекватным дизайном исследования, применением стандартных статистических критериев, учитывающих тип распределения данных. Выбранные методы исследования соответствуют поставленным задачам. Положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации, содержащиеся в диссертации, аргументированы и достоверны, выводы являются логическим следствием полученных результатов. Результаты диссертационной работы освещены в научной печати: 16 публикаций, из них 5 статей в изданиях, рекомендованных ВАК Российской Федерации.

Научная новизна. В работе впервые исследован уровень актин-связывающих белков CAP1, кофилина, их мРНК, содержание фракций β -катенина, показателей протеасомной, кальпаиновой систем, уровень HspB5 в опухолевой и неизменной ткани больных немелкоклеточным раком легкого. Молекулярные показатели оценены в ткани первичной опухоли и ткани лимфогенных метастазов в зависимости от размера первичного очага и при лимфогенном метастазировании.

Принципиально новым и интересным явилось изучение молекулярных изменений у больных НМРЛ в процессе термохимиолучевой терапии. Впервые показано, что белки меняют свою функциональную активность и содержание только в регионарных лимфоузлах. Отмечено снижение содержания белков клеточной подвижности и увеличение количества и активности представителей системы контроля качества клеточного протеома.

Кроме того, впервые при немелкоклеточном раке легкого выявлена статистически значимая связь между активностью протеолитических систем и содержанием в опухолевых клетках белков клеточной подвижности (CAP1, кофилина и β -катенина).

Значение выводов и рекомендаций, полученных в диссертации, для науки и практики. Теоретическую значимость проведенной работы в первую очередь определяют новые фундаментальные данные об изменении содержания белков клеточной подвижности и показателей протеолитических систем при прогрессии немелкоклеточного рака легкого. Полученные данные о возможной протеолитической регуляции белков клеточной подвижности кальпаинами и протеасомами углубляют имеющиеся знания о процессах метастазирования. Полученные знания могут преподаваться студентам при обучении в медицинских ВУЗах.

Практическую значимость определяет разработка новых критериев для прогнозирования исходов онкологического заболевания, что является важной задачей в практической онкологии. От склонности к раннему метастазированию немелкоклеточного

рака легкого зависит его неблагоприятный прогноз. Поэтому важным результатом диссертационной работы Колеговой Е.С. является оценка прогностической значимости изучаемых молекулярных показателей. Предложенные маркеры обладают достаточно высокой чувствительностью и специфичностью и могут использоваться в практической онкологии.

Структура и объем диссертации. Работа построена по традиционному плану и состоит из 8 разделов: введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Текст изложен на 120 страницах, содержит 23 рисунка, 21 таблицу и библиографию, включающую 195 литературных источников, из них 30 отечественных и 165 иностранных.

Во введении автор приводит обоснование актуальности темы, формулирует цель исследования и задачи, логически вытекающие из цели. Также приводится научная новизна и практическая значимость работы.

Достаточно полно представлен автором обзор литературы. Он отражает современные знания об эпидемиологии и патогенезе немелкоклеточного рака легкого, а также о роли белков клеточной подвижности и белков системы контроля качества клеточного протеома в возникновении злокачественных опухолей.

В разделе, посвященном материалам и методам исследования, достаточно подробно описаны группы больных по различным клиническим и морфологическим показателям, а также используемые методы. Выбранные подходы соответствуют цели и задачам исследования. Объем выборки представляется вполне достаточным. Статистическая обработка результатов выполнена корректно, подобранные методы стандартны и адекватны.

Глава «Результаты собственных исследований» включает 4 подраздела, посвященных изучению белков клеточной подвижности и системы контроля качества клеточного протеома в тканях больных немелкоклеточного рака легкого, их связи с основными клинико-морфологическими параметрами опухолевого процесса и видом терапии, а также прогностической значимости при прогрессировании.

В диссертационной работе показано, что содержание белков клеточной подвижности (САР1, кофилина и фосфорилированной и общей форм β -катенина) и функционирование внутриклеточных протеолитических систем (протесом и кальпаинов) различается в опухолевой и неизменной ткани у больных НМРЛ. Впервые установлено повышение уровня САР1 и снижение содержания кофилина при росте экспрессии их мРНК, а также увеличение фосфорилированной фракции β -катенина на фоне снижения его общей фракции и снижение активности кальпаинов в ткани первичной опухоли и лимфогенных метастазов

при увеличении критерия T. Показано повышение уровня САР1 и его мРНК в опухолевой ткани при лимфогенном метастазировании НМРЛ. Было выявлено нелинейное изменение уровня кофилина, его мРНК, фракций β -катенина и активности протеасом в зависимости от N.

Получены принципиально новые результаты о работе изучаемых белков при проведении термохимиолучевой терапии. Все значимые изменения в отношении изучаемых показателей происходили в лимфатических узлах, что может объяснять их низкую чувствительность к проведению термохимиолучевой терапии. Повышалась общая фракция β -катенина при снижении его фосфорилированной формы; наблюдалось снижение уровня САР1 на фоне повышения количества его мРНК при проведении термохимиолучевой терапии в лимфоузлах. При этом возрастала активность протеасом и кальпаинов, а малый белок теплового шока HspB5 увеличивал своё содержание. В тканях первичной опухоли изучаемые белки не меняли свою активность и содержание. При этом у большинства больных (90%) наблюдали объективный ответ на ТХЛТ; всего в двух случаях из 20 отметили стабилизацию процесса, прогрессирования не зарегистрировано.

Результаты диссертационной работы подтверждают наличие протеолитической регуляции белков клеточной подвижности протеасомами и кальпаинами. Впервые показано, что при НМРЛ деградация β -катенина, САР1 и кофилина связана с увеличением активности протеасом, а при увеличении активности кальпаинов снижается содержание кофилина.

На основании полученных данных диссертанту удалось выделить дополнительные критерии прогноза неблагоприятного исхода и развития гематогенных метастазов у больных немелкоклеточным раком легкого в отдаленном периоде. Впервые продемонстрирована возможность использования уровня САР1 в опухолевой ткани для прогноза развития отдаленных метастазов у больных немелкоклеточным раком легкого после операции. А высокая активность протеасом – является маркером неблагоприятного исхода для данной группы больных. Глава содержит достаточное количество таблиц, в конце каждого раздела приведено краткое резюме, что несомненно облегчает восприятие материала.

Выводы являются конкретными, полностью отражают суть полученных результатов, соответствуют цели и задачам исследования. В автореферате автор полностью освещает основные положения диссертации.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на научных конференциях. Автором опубликовано 16 печатных работ, 5 из них – в рецензируемых журналах, 12 тезисных работ в материалах региональных, всероссийских и международных съездов и конференций.

Заключение. Диссертация Колеговой Е.С. «Белки клеточной подвижности и их регуляция в патогенезе и прогнозе метастазирования у больных немелкоклеточным раком

легкого», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченным самостоятельным научным трудом, посвящена актуальной теме изучения молекулярных механизмов метастазирования рака, выполнена на высоком методическом уровне. В работе решена важная научно-практическая задача по поиску новых дополнительных молекулярных маркеров течения немелкоклеточного рака легкого. Диссертационная работа отличается научной новизной и практической значимостью и полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335 и от 02.08.2016 №748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология и 14.03.03 – патологическая физиология.

Руководитель отделения торакальной хирургии

Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук

Пикин О.В.

«27» февраля 2019 г.

Подпись О.В. Пикина заверяю

Ученый секретарь

Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Жарова Е.П.

«27» февраля 2019 г.

Пикин Олег Валентинович,

руководитель отделения торакальной хирургии,

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

доктор медицинских наук

Почтовый адрес: 125284, Москва, 2-ой Боткинский проезд, д. 3

e-mail: pikin_ov@mail.ru

телефон: +79035200529