

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Луизы Хамбалевны Мухаматгалеевой на тему: «Значение молекулярных факторов для прогноза течения меланомы кожи», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Актуальность

В настоящее время меланома кожи является одной из ведущих проблем в онкологии. Прежде всего это связано с высокими показателями смертности и неудовлетворительными результатами лечения как ранних, так и распространенных форм данного заболевания. Меланома относится к числу высокозлокачественных опухолей и характеризуется высокой частотой местных и регионарных рецидивов, ранним метастазированием и низкой эффективностью большинства вариантов системного лечения. Ведется поиск факторов, позволяющих прогнозировать агрессивное течение опухоли при ранних стадиях заболевания или оценивать риск скрытой диссеминации. Такой подход позволит разработать тактику адъювантного лечения в группе больных высокого риска диссеминации процесса.

В результате становится актуальным исследование Л.Х. Мухаматгалеевой, направленное на изучение прогностического значения нейротрансмиттеров, белка S100B и хромогранина при меланоме кожи и разработку математической модели ранней диагностики и прогноза течения данного заболевания.

Научная новизна работы

Автором работы впервые изучено значение уровней нейромедиаторов (адреналин, норадреналин, дофамин, серотонин) и их соотношения в плазме крови в оценке прогноза при лечении пациентов с меланомой кожи. В качестве молекулярного маркера ранней диагностики первичной меланомы кожи и её рецидивов изучен сывороточный белок S100 и определено прогностическое значение онкомаркера нейроэндокринных опухолей – хромогранина А. С учетом изученных молекулярных факторов впервые

разработаны математические модели для диагностики и прогноза течения меланомы кожи.

Научно-практическая значимость

Научно-практическая значимость выполненного диссертационного исследования заключается в том, что полученные результаты позволят прогнозировать и провести раннюю диагностику рецидива меланомы кожи. Выявленные нарушения в нейромедиаторном обмене на этапе диагностики и лечения дают возможность внедрения в реабилитационный процесс больных меланомой кожи вспомогательных методов лечения (нейрофармакотерапии) и позволяют раскрыть новые патофизиологические механизмы онкогенеза опухоли на уровне макроорганизма.

Достоверность полученных результатов

Работа Мухаматгалеевой Л.Х. основана на анализе клинически весомого материала, включающего данные о 126 больных меланомой кожи (МК). Дизайн исследования понятен и логичен. Все больные автором разделены на три группы: 1 гр.- первичные больные МК, 2 гр. – больные с рецидивом МК и 3 гр. – без рецидива. Контрольная группа включала 38 условно здоровых добровольцев. Такой дизайн позволил достоверно оценить прогностическое значение исследуемых маркеров.

На первом этапе работы автором исследована концентрация адреналина, норадреналина, дофамина и сератонина в плазме крови всех пациентов. Оценены уровни содержания данных нейротрансмиттеров, а также их соотношения в каждой группе. Результаты сопоставлены с группой контроля. Кроме того, исследованы уровни белка S100B и хромогранина А в сыворотке крови. Данный этап работы характеризует высокий уровень материального и методического обеспечения рецензируемого исследования, что позволило автору выявить особенности нейро-гуморальной регуляции у больных МК.

При анализе результатов биохимического исследования автором обнаружено достоверное усиление норадренергического и ослабление

адренергического звена симпатико-адреналовой системы, что говорит о преобладании у больных меланомой медиаторного звена над гормональным. Кроме того, выявлено, что при нормальном или даже повышенном уровне дофамина уровень норадреналина и адреналина был ниже нормы, что может свидетельствовать о дисфункции ферментных систем, задействованных в обмене нейротрансмиттеров и, что, возможно, связано с захватом их опухолью. При этом наиболее достоверные нарушения нейротрансмиттерного обмена наблюдаются в группе больных с рецидивом заболевания. Возможно, что фармакологическая коррекция этих нарушений может оказать эффект на лечение меланомы кожи.

При анализе концентрации катехоламинов с учетом стадии заболевания получены достоверные данные о колебании соотношений нейротрансмиттеров при различной степени местного распространения, однако четкой корреляции между уровнями этих маркеров и стадией не обнаружено. Выявленная фазность в обмене катехоламинов требует объяснения.

При анализе концентраций катехоламинов и их соотношений с учетом характера рецидива выявлено достоверное различия по сравнению с контролем при диссеминированном процессе. Хотя с клинической точки зрения в плане оценки прогноза интересно было бы получить данные об изменении концентрации и соотношения изучаемых маркеров у больных с рецидивом в регионарных лимфатических узлах, т.е. у больных с возможной скрытой на момент рецидива диссеминацией меланомы.

Автором получены данные, касающиеся уровня белка S100B в сыворотке крови. Его уровень оказался достоверно повышен во всех трех группах, а особенно при рецидиве заболевания. В результате данный маркер может быть использован в качестве диагностического теста как при первичной диагностике опухоли, так и при динамическом наблюдении с целью раннего выявления рецидива. Эти данные уже широко используются в клинической практике многих онкологических учреждений, однако автор

изучил данный фактор, не только с точки зрения его диагностической ценности, но и с точки зрения прогностической значимости, включив его в математическую модель оценки прогноза.

При анализе концентрации хромогранина А в сыворотке крови не обнаружено достоверных различий в уровне данного маркера по сравнению с контрольной группой, что не позволяет использовать его с целью диагностики и оценки прогноза изучаемого заболевания.

Мухаматгалеева Л.Х. использовала изучаемые молекулярные факторы для создания математической модели оценки прогноза при МК. По мнению автора данная модель помогает осуществить дифференциальную диагностику между рецидивом заболевания и его отсутствием, а также помогает моделировать прогноз течения меланомы. Однако не совсем понятно использование в данной модели переменной «хромогранин А», не характеризующей прогноз заболевания.

В заключении данного раздела рецензии необходимо отметить, что достоверность полученных автором данных не вызывает сомнений, так как они базируются на анализе современной литературы, собственных результатах, полученных при правильно выбранных методиках исследования и корректной статистической обработке материала.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Библиография включает: 86 отечественных и 186 зарубежных источников. Объем диссертации 130 страниц машинописного текста. Работа иллюстрирована 31 таблицей и 4 рисунками.

Оценка содержания работы

Во введении автор обосновывает целесообразность и актуальность собственного исследования, чётко формулирует цель и задачи, определяет

научную новизну полученных результатов, теоретическую и практическую значимость проведенной работы.

В первой главе представлен литературный обзор, который состоит из подразделов и содержит исчерпывающие сведения по проблеме состояния нейротрансмиттерного обмена у больных различными злокачественными опухолями, в том числе и его состояния при меланоме кожи. Проводится анализ влияния состояния симпато-адреналовой системы организма на возникновение, течение и прогноз злокачественных опухолей, а также приводит единичные данные литературы по использованию нейрофармакологических средств в лечении онкологических больных. По мнению автора, применение последних явилось бы новым направлением противоопухолевого лечения онкологических больных. Резюмируя проработанный материал, соискатель указывает на отсутствие или дисскутабельность данных по изучаемым вопросам, что и явилось выбором темы диссертационного исследования.

Во второй главе содержатся сведения по общей характеристике исследуемых групп больных и о методах исследования. Приводятся данные 126 больных меланомой кожи, четко прописаны критерии включения в исследование и критерии исключения. В исследовании пациенты разделены на три группы: первичные больные меланомой кожи, больные с рецидивом заболевания и больные, не имеющие рецидива на момент исследования. Представлены рисунки и таблицы по гендерным и возрастным характеристикам больных. Подробно описываются методики определения нейротрансмиттеров, S100B, хромогранина А, а также применяемые методики статистической обработки и математического построения моделей прогноза.

В третьей главе отражены результаты исследования. В главе подробно отражены клинико-морфологические характеристики больных меланомой кожи в каждой изучаемой группе. Результаты исследования концентрации нейротрансмиттеров в плазме крови и их коэффициентов представлены в многочисленных таблицах с учетом принадлежности к группам, стадии

заболевания и характера рецидива. Подробно автор описывает и результаты по исследованию маркера S100B в каждой группе, а также с учетом стадии заболевания и характера рецидива. Учитывая, что ряд авторов признают за меланомой нейроэндокринную дифференцировку, диссертант изучал в качестве маркера заболевания - хромогранин. Впервые полученные автором данные констатируют его повышение только у 14% больных меланомой кожи. Названия таблиц соответствуют отраженным в них данным. Третья глава логично заканчивается разработкой математических моделей – по набору маркеров рассчитывается вероятность заболевания (первичного и рецидивного) и прогноз заболевания.

Четвертая глава посвящена обсуждению результатов собственных исследований. Грамотно интерпретируются собственные результаты с данными отечественной и зарубежной литературы. При этом автор отмечает, что подобных исследований при меланоме кожи не было, и свои результаты он сравнивает с результатами подобных исследований при других злокачественных опухолях и единичными исследованиями при меланоме кожи, когда нейротрансмиттеры определялись в моче больных или в самой опухоли.

Диссертант, хорошо изучив обзор литературы, сравнив приведенные ранее литературные данные с результатами собственного исследования, выдвигает гипотезу по механизмам нарушения нейромедиаторного обмена при меланоме кожи и привносит новые данные в патогенез этой злокачественной опухоли. Для нормализации нейротрансмиттерного обмена автор предлагает применять нейрофармакологические средства.

Диссертация заканчивается выводами, соответствующими цели и задачам исследования, и практическими рекомендациями. Выводы и практические рекомендации отражают результаты диссертационного исследования.

Автореферат и опубликованные по данной теме научные работы в полной мере отражают основные положения диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Представленные подходы к оценке прогностического значения нейротрансмиттеров при меланоме кожи, в том числе в рамках математической модели могут быть рекомендованы к клиническому использованию в специализированных учреждениях онкологического профиля.

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Татарстан, ГБУ «Республиканский онкологический диспансер» Республики Марий Эл. Материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедре онкологии, радиологии и паллиативной медицины ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на кафедре онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Принципиальных замечаний по диссертации нет. Однако к автору имеется несколько вопросов. Являются ли нарушения нейротрансмиттерного обмена следствием развития опухоли или эти нарушения являются звеном патогенеза меланомы? Учитывали ли Вы в своей работе, что на уровне катехоламинов могут влиять помимо опухоли различные экзогенные и эндогенные факторы? Необходимо ли использовать в математической модели переменную «хромогранин А», которая не характеризует прогноз заболевания? С чем может быть связана фазность в обмене катехоламинов при анализе их уровней по стадиям?

Данные вопросы не изменяют общего благоприятного впечатления о диссертации и не уменьшают научно-практическую значимость исследования.

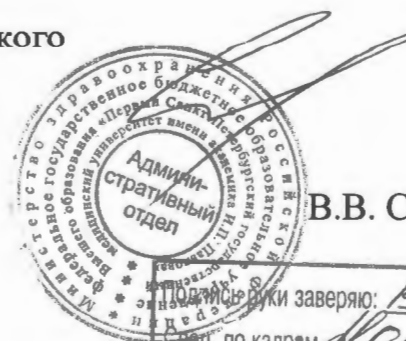
Заключение

Диссертация Мухаматгалеевой Луизы Хамбалеовны, выполненная под руководством д.м.н., профессора кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины ГБОУ ДПО «КГМА» Минздрава России Зинаиды Александровны Афанасьевой «Значение молекулярных факторов для прогноза течения меланомы кожи» является научно-квалифицированной работой, в которой содержится решение актуальной задачи – поиск молекулярных факторов ранней диагностики меланомы кожи и её рецидивов, имеющей существенное значение для здравоохранения.

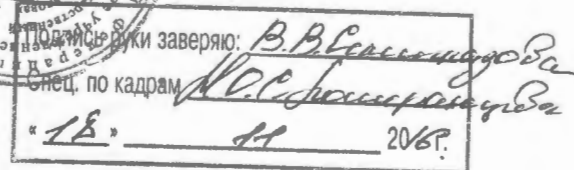
По своей актуальности, объему проведенного исследования, научной новизне, практической значимости и представленным результатам диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями от 21.04.2016г., №335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.12 – онкология

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой онкологии
ФГБОУ ВО Первого Санкт-Петербургского
Государственного Медицинского
Университета им. акад. И.П. Павлова
Минздрава России
доктор медицинских наук



В.В. Семиглазов



ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
Телефон: 8 (812)338-78-95, E-mail: info@1spbgmu.ru,
oncology.spbgmu@mail.ru