

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

профессора, доктора медицинских наук Ахметзянова Фоата Шайхутдиновича на диссертационную работу Мухаматгалеевой Луизы Хамбалеовны 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 темы диссертации

Современные эпидемиологические исследования четко установили устойчивый и повсеместный рост заболеваемости меланомой кожи, которая характеризуется высокой агрессивностью течения, ранним лимфогенным и гематогенным метастазированием. Принимая во внимание тот факт, что меланома относится к визуально доступным локализациям злокачественных новообразований, удельный вес поздних (III-IV) стадий среди впервые выявленных больных остается довольно высоким. Ситуация усугубляется тем, что у 27-58% больных меланомой кожи при I и II стадиях к началу лечения могут быть клинически скрытые микрометастазы в регионарных лимфатических узлах и отдаленных органах. Особенности клинического течения меланомы кожи и отсутствие удовлетворительных результатов от основных методов ее лечения определяют необходимость поиска молекулярных маркеров для формирования новых подходов к ранней диагностики заболевания и тактике его лечения на основе изучения нейроэндокринного статуса макроорганизма и маркеров опухоли.

Следовательно, **цель исследования** - определить прогностическое значение нейротрансмиттеров, белка S100 и хромогранина при меланоме кожи, - является актуальной и значимой для практического здравоохранения и теоретической онкологии. Для достижения поставленной цели исследования диссертантом поставлено **пять задач**:

1. Изучить содержание нейротрансмиттеров (адреналина, норадреналина,

серотонина и дофамина) в плазме крови больных меланомой кожи и определить их значимость при прогнозе.

2. Изучить соотношения нейротрансмиттеров в плазме крови больных меланомой кожи.
3. Оценить значимость сывороточного белка S100B в качестве молекулярного маркера прогноза течения меланомы кожи.
4. Исследовать в сыворотке крови больных меланомой кожи в качестве диагностического и прогностического молекулярного маркера хромогранин А.
5. Разработать диагностическую и прогностическую математические модели с учетом молекулярных факторов при меланоме кожи.

Задачи исследования полностью согласуются с поставленной целью.

Научная новизна работы

Научная новизна работы бесспорна, так как впервые изучены нейромедиаторы (адреналин, норадреналин, дофамин, серотонин) и их соотношения в плазме крови у пациентов с меланомой кожи и определена их роль в прогнозе заболевания. В качестве молекулярного маркера ранней диагностики первичной меланомы кожи и её рецидивов изучен сывороточный белок S100 и определена его информативность. Определено также значение онкомаркера нейроэндокринных опухолей – хромогранина А - в плазме крови больных меланомой кожи и показано, что у части этих больных опухоль носит нейроэндокринный характер. С учетом изученных молекулярных факторов впервые разработаны математические модели для диагностики и прогноза течения меланомы кожи.

Научно-практическая значимость

Результаты диссертационной работы имеют важное научно-практическое значение. Выполненная работа имеет практическую направленность, так как внедрение полученных результатов может позволить прогнозировать и провести раннюю диагностику рецидива меланомы кожи. Ряд положений диссертационного исследования могут быть включены в

стандарты диагностики и лечения онкологических больных. Выявленные нарушения в симпато-адреналовой системе на этапе диагностики и лечения дают возможность внедрения в реабилитационный процесс больных меланомой кожи психологического тренинга и нейрофармакотерапии в качестве методов вспомогательного лечения больных меланомой кожи.

Найденные изменения в нейротрансмиттерном обмене у больных меланомой кожи раскрывают патофизиологические механизмы онкогенеза опухоли на уровне макроорганизма.

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.

Основные положения выносимы на защиту:

1. У больных меланомой кожи имеют место нарушения в содержании нейротрансмиттеров и в их соотношениях, что может быть использовано в комплексной оценке течения заболевания.
2. Найденные нарушения в медиаторном обмене делают целесообразным использование нейрофармакологических препаратов в лечении больных меланомой кожи.
3. Сывороточный белок S100B и хромогранин А могут быть молекулярными диагностическими и прогностическими маркерами меланомы.
4. Изучение молекулярных факторов позволяет создать диагностическую и прогностическую математические модели при меланоме кожи.

проработанный материал, соискатель указывает на дискутабельность данных по изучаемым вопросам, что и явилось выбором темы диссертационного исследования.

Вторая глава содержит сведения об общей характеристике исследуемых групп больных и методах исследования. Приводятся данные 126 больных меланомой кожи, четко прописаны критерии включения в исследование и критерии исключения. Больные были 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.

Третья глава отражает результаты исследования. Глава структурирована согласно поставленным задачам. Подробно отражены клинико-морфологические характеристики больных меланомой кожи в каждой изучаемой группе. Результаты исследования нейротрансмиттеров в плазме крови и их коэффициентов представлены в таблицах с учетом принадлежности к группам больных, стадии заболевания и характера рецидива. Подробно автор описывает результаты по исследованию маркера S100B в каждой группе, а также с учетом стадии и характера рецидива. Учитывая, что ряд авторов признают за меланомой нейроэндокринную дифференцировку, диссертант изучал в качестве маркера хромогранин. Впервые полученные автором данные констатируют его повышение только у 14% больных меланомой кожи. Названия созданных автором таблиц соответствуют отраженным в них данным. Третья глава логично заканчивается разработкой математических моделей – по набору маркеров рассчитывается вероятность заболевания (первичного и рецидивного) и модель прогноза заболевания.

Личный вклад автора

Автором обоснована тема исследования, поставлены цель и задачи, определены этапы работы и их дизайн, проведена выборка больных меланомой кожи. Проанализированы амбулаторные карты, истории болезни, результаты клинико-лабораторных обследований пациентов, созданы компьютерные базы данных больных, проведено диспансерное наблюдение за больными в процессе исследования. Автор принимал непосредственное участие в заборах и подготовке крови для исследования и им осуществлена статистическая обработка полученных результатов, оформлены результаты диссертации, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Таким образом, можно заключить, что все этапы диссертационного исследования выполнены непосредственно Луизой Хамбалевной.

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

В первой главе представлен литературный обзор. Эта глава состоит из подразделов, четко структурирована и содержит исчерпывающие сведения о состоянии нейротрансмиссивного обмена у больных различными злокачественными опухолями, в том числе при меланоме кожи. Проводится анализ влияния состояния симпато-адреналовой системы организма на возникновение, течение и прогноз злокачественных опухолей, а также приводятся 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

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

Глава написана грамотно, видна глубина проведенного исследования. Автор, хорошо изучив обзор литературы и сравнив приведенные ранее литературные данные с собственными результатами исследования, выдвигает гипотезу по нарушению нейротрансмиттерного обмена при меланоме и привносит новые данные, которые могут объяснить патогенез заболевания. Для нормализации нейротрансмиттерного обмена автор предлагает применять нейрофармакологические средства.

Диссертация заканчивается 6 выводами, соответствующими цели и задачам исследования, и 5 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, по которым у меня принципиальных замечаний нет.

Результаты диссертационной работы рекомендованы использовать в практической работе онкологических учреждений, а также в учебной работе кафедр онкологии, патофизиологии и молекулярной биологии. Соответствующие исследования целесообразно продолжить в научных коллективах, занимающихся проблемами клинической и молекулярной онкологии.

Заключение

Кандидатская диссертация Мухаматгалеевой Луизы Хамбалевны, 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-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи – поиск молекулярных факторов ранней диагностики меланомы кожи и её рецидивов, имеющей существенное значение для здравоохранения.

По актуальности, научной новизне и практической значимости, методическому уровню, объему проведенных исследований диссертация Л.Х.Мухаматгалеевой соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а соискатель заслуживает присуждение искомой степени по специальности 14.01.12 – онкология.

Официальный оппонент

Профессор, заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук



Ахметзянов
Ахметзянов Фоат Шайхутдинович

Подпись <i>Ахметзянов Ф.Ш.</i>	удостоверяю.
Специалист по кадрам <i>Сейфуллин</i>	
« <i>05</i> »	№ 20.16 г.

Почтовый адрес: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49;
телефон: (843) 236-09-22
сайт: <http://www.kgmu.kcn.ru/>