

МИНЗДРАВ РОССИИ
федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России)

Муравьева-Амурского ул., д. 35, г.Хабаровск, 680000

тел. (4212) 30-53-11; факс (4212) 32-55-92

E-mail: rec@mail.fesmu.ru http://www.fesmu.ru
ИНН 2721020896 КПП 272101001 ОГРН 1032700296078

18.04.2021 №

8/4

УТВЕРЖДАЮ

Ректор ФГБОУ ВО

«Дальневосточный государственный
медицинский университет»

Минздрава России,

член-корреспондент РАН, д.м.н.

К.В. Жмеренецкий

«08» апреля 2021 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертации Паршиной Анастасии Анатольевны на тему: «Патогенетическая роль нетоза в коагуляции плазмы и фибринолизе при раке толстого кишечника (экспериментально-клиническое исследование)», представленной в совет по защите диссертаций на соискание учёной степени доктора наук, на соискание учёной степени кандидата наук Д 208.118.02, на базе ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03. – «патологическая физиология».

1. Актуальность диссертационного исследования

Согласно данным ВОЗ, патология сердечно-сосудистой системы и злокачественные опухоли лидируют в списке причин смертности населения развитых стран, при этом Россия не является исключением. Основным патологическим процессом, приводящим к развитию смертельных осложнений, при названных нозологиях является избыточное тромбообразование, как результат склонности к гиперкоагуляции. Несмотря на постоянное развитие, совершенствование и успехи медикаментозной терапии и профилактики расстройств гемостаза, повышенный риск развития тромботических осложнений сохраняет особое положение в контексте влияния на исходы заболеваний на протяжении всей истории медицинской науки, и вероятно, не потеряет его и в дальнейшем. С взаимосвязью иммунных реакций с разбалансировкой процессов образования и

растворения фибриновых сгустков ежедневно сталкиваются врачи различных специальностей, занимающиеся лечением острых и хронических заболеваний, имеющих воспаление как один из ключевых патогенетических звеньев. Особую актуальность теме исследования придает несомненная роль сочетанного нарушения системы регуляции агрегатного состояния крови и иммунопатологии в патогенезе тяжелого течения новой коронавирусной инфекции COVID-19. В свете данного факта, изучение нетоза – сравнительно недавно открытого механизма реализации врожденного иммунитета, представляет несомненный интерес в контексте его вклада в развитие нарушений гемостаза. Установление механизма влияния иммунных процессов, в целом, и нетоза, в частности, на инициацию коагуляционного каскада, активацию плазменных и клеточных компонентов системы гемостаза, а также его роль в фибринолизе представляет не только сугубо научный интерес, но и имеет очевидную связь с задачами практического здравоохранения, учитывая широкую распространенность воспалительного компонента заболеваний различной этиологии. Особый статус онкопатологии основан на способности раковых клеток к продукции прокоагулянтов, угнетению фибринолиза и на индукции хронического воспаления, что позволяет отдельно рассматривать функционирование системы гемостаза при онкологических процессах. Таким образом, представленное Паршиной А.А. экспериментально-клиническое исследование направлено на изучение процесса, актуальность, которого не вызывает сомнений и имеет очевидную фундаментальную и практическую значимость.

2. Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации

Диссертация написана в классическом стиле и включает: введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных данных, выводы, список литературы. Диссертация изложена на 113 страницах, иллюстрирована 9 рисунками и 18 таблицами. В списке литературы указано 178 источников, из них 27 отечественных и 151 зарубежный. Сформулированы цели и задачи исследования, приведены три положения, выносимые на защиту, предоставлена информация об апробации и внедрении результатов исследования. Обзор литературы основан на современных источниках и высокотехнологичных исследованиях и отражает современные представления об изучаемом явлении. В главе «Материалы и методы исследования» подробно и поэтапно описана методология работы,

соответствующая поставленным задачам, дана характеристика используемого в работе материала, описан ход эксперимента и основные применяемые методики. Для решения поставленных задач А.А. Паршиной была разработана экспериментальная модель литического нетоза в плазме крови, после чего выполнен функциональный и количественный анализ состояния системы коагуляционного гемостаза, фибринолиза, противосвертывающей системы, а также ряда ассоциированных факторов (цитокины, растворимые рецепторы, молекулы адгезии, микровезикулы). Полученные данные позволили оценить последствия и особенности функционирования вышеуказанных систем после гибели нейтрофильных гранулоцитов путем литического нетоза. Достаточный объем исследования, сочетание клинического материала и экспериментального моделирования, использование современных и адекватных лабораторных методов и протоколов, а также статистическая обработка позволили А.А. Паршиной получить достоверные результаты. Сформулированные положения и выводы, представленные в работе, следует считать обоснованными и соответствующими цели и задачам исследования.

3. Научная новизна диссертационной работы

В результате выполнения диссертационной работы получены новые научные данные, углубляющие представления о патогенетической роли нетоза в последовательности процессов коагуляции-фибринолиз у лиц, имеющих злокачественные новообразования (на примере рака толстого кишечника). Установлено, что у больных раком толстого кишечника меняется чувствительность нейтрофилов к активирующему влиянию, использованного в работе стимулятора нетоза форбол-12-миристан-13-ацетата, что привело к гибели меньшего, чем в группе контрольных лиц, числе нейтрофилов путем нетоза. Также автором выявлена задержка начального этапа коагуляции, не противоречащая при этом, существованию состояния тромботической готовности, но указывающая на наиболее чувствительное к данному процессу звено коагуляционного каскада, при активации его по внешнему пути. Кроме этого, продемонстрирована значимость нейтрофильных протеолитических ферментов в процессах фибринолиза (tPA-зависимого и неспецифического протеолиза фибрина) и недостаточность данного механизма у исследованных онкобольных. Проведено сопоставление функциональных и количественных изменений, что в целом, позволило расширить и углубить представление о роли литического нетоза в формировании особенностей гемостатических реакций у больных онкологического профиля.

4. Значение результатов исследования для теории и практики

Представленная диссертационная работа вносит вклад в уточнение фундаментальных знаний об особенностях защитных программ нейтрофилов, как компонента врожденного иммунитета, о их роли в процессах фибринообразования и фибринолиза как в отсутствие активного воспалительного процесса, так и при наличии злокачественной опухоли и опухоль-ассоциированного воспаления. В целом, работа позволяет расширить представление о патогенетической роли нетоза, как механизма врожденного иммунитета в формировании состояния хронической гиперкоагуляции. Практическое значение выполненного исследования заключается в возможности использования полученных результатов для разработки фармакологических методов влияния на работу систем гемостаза и фибринолиза через коррекцию активности иммунных клеток, как широко представленных участников тромбообразования и последующей реканализации сосудов. Также, результаты представленной диссертационной работы могут стать дополнением к материалам лекций по патологической физиологии.

5. Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертационной работы соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации и лаконично, но полно отражает основную идею и содержание выполненного диссертационного исследования.

6. Публикация основных результатов диссертационного исследования в научной печати

Результаты диссертационной работы были апробированы и обсуждены на научно-практических конференциях. По материалам диссертации опубликовано 7 работ, из них 3 статьи в ведущих рецензируемых журналах и изданиях, определенных ВАК Минобрнауки РФ, 4 тезиса опубликованы в сборниках материалов конференций.

7. Общие замечания к диссертационной работе

Имеются редкие орфографические ошибки, технические неточности (например в таблице 3 – неточность в соотношении количества пациентов по полу) и спорные стилистические обороты, не искажающие основное содержание выполненного исследования.

Вопросы, которые могут быть заданы в ходе научной дискуссии:

1. Зависят ли полученные результаты от выбранного индуктора? Известно, что НВЛ, индуцированные форбол-миристан-ацетатом, отличаются более компактной конформацией и резистентностью к ДНКазе.

2. Почему для исследования были выбраны больные раком с локализацией в толстом кишечнике? Имеет ли локализация опухоли влияние на результаты?

3. Имеются ли данные о количестве нейтрофилов, гибнущих путем нетоза *in vivo*? Имеет ли этот показатель возрастные особенности?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Паршиной Анастасии Анатольевны «Патогенетическая роль нетоза в коагуляции плазмы и фибринолизе при раке толстого кишечника (экспериментально-клиническое исследование)», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03. – патологическая физиология (медицинские науки), выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Цыбикова Н.Н., является завершенной научно-квалификационной работой, которая решает актуальную научную задачу установления особенностей, а также патогенетической роли литического нетоза в процессах коагуляции плазмы крови и фибринолиза, влияющих на развитие гиперкоагуляционного состояния у лиц, имеющих злокачественные новообразования (на примере рака толстого кишечника). По актуальности, объему, научной новизне и практической значимости полученных результатов представленная диссертационная работа соответствует паспорту специальности в п.2 «изучение общих патогенетических механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенного фактора, в том числе механизмов формирования патологических систем и нарушений информационного процесса, обуславливающих развитие заболеваний», п.5 «изучение механизмов, лежащих в основе различных исходов и осложнений болезни; анализ причин развития неполного выздоровления и формирования на этой основе последующего состояния предболезни», п.8 «анализ взаимоотношений общего и частного, части и целого, единства и борьбы противоположностей в динамике развития патологического процесса». Соответствует п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Правительством РФ № 842 от 24.09.2013 г. (с поправками от 01.10.2018 г.), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Соискатель Паршина А.А. достойна присуждения ученой

степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03. – патологическая физиология (медицинские науки).

Отзыв на диссертацию обсужден и одобрен на заседании коллектива кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, протокол № от «08» апреля 2021 года.

Заведующая кафедрой нормальной
и патологической физиологии ФГБОУ ВО
«ДВГМУ» Минздрава России,
проректор по научной работе,
доктор медицинских наук, профессор

Сазонова Елена Николаевна

Адрес: 680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35
Телефон рабочий: 8(4212)305-311
E-mail: sazen@mail.ru

Подпись д.м.н., профессора Сазоновой Е.Н. заверяю:

Начальник отдела кадров



«08» апреля 2021 года