

Минздрав России

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Сибирский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России)

Московский тракт, д. 2, г. Томск, 634050

Телефон (3822) 53 04 23;

Факс (3822) 53 33 09

e-mail: office@ssmu.ru

http://www.ssmu.ru

ОКПО 01963539 ОГРН 1027000885251

ИНН 7018013613 КПП 701701001

Утверждаю

Ректор ФГБОУ ВО СибГМУ

Минздрава России

д-р мед. наук, профессор

О.С. Кобякова

2018



23.05.2018 № 10
На № _____ от _____

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертации Инжеваткина Евгения Владимировича на тему «Закономерности изменений внутриклеточных обменных процессов в условиях канцерогенеза у мышей с асцитной карциномой Эрлиха (экспериментальное исследование)», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Актуальность темы

Состояние онкологической заболеваемости в России и во всем мире ставит задачи поиска новых путей лечения и диагностики онкозаболеваний. Для эффективного решения этих задач необходимо максимально полное понимание всех аспектов канцерогенеза. В последнее время большое внимание уделяется исследованию изменений обмена веществ и функций нормальных клеток организма в условиях онкологического заболевания. Особенно актуальным в этой области является изучение изменений, происходящих в клетках иммунной системы, которая играет важнейшую роль в реализации антицеллюлярных механизмов антибластомной резистентности организма. При этом подчеркивается большое

значение изменений обменных процессов в условиях канцерогенеза и их связь с клеточными функциями. Адекватное течение внутриклеточных обменных процессов имеет первостепенное значение не только для функциональной адаптации клеток, но и для обеспечения их защиты от действия неблагоприятных факторов, связанных с ростом опухоли в организме. Именно этой проблеме – изучению изменений обменных процессов в клетках иммунной системы, а также в гепатоцитах и опухолевых клетках у мышей в процессе опухолевого роста, посвящена диссертационная работа Е.В. Инжеваткина. Преимуществом экспериментальных моделей опухолевого роста на лабораторных животных является то, что они позволяют наблюдать состояние организма и его отдельных систем с момента возникновения (прививки) опухоли.

В связи с изложенным, тема диссертационного исследования Е.В. Инжеваткина, посвященная выявлению закономерностей изменений внутриклеточных обменных процессов в условиях канцерогенеза у мышей с асцитной карциномой Эрлиха в эксперименте, является своевременной и актуальной.

Связь работы с планами соответствующих отраслей наук

Диссертационная работа Е.В. Инжеваткина выполнена в соответствии с планом НИР ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук».

Новизна исследования, полученных выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Впервые на модели экспериментального опухолевого роста у мышей с асцитной карциномой Эрлиха (АКЭ) установлено, что на стадии выраженных проявлений патологии увеличивается уровень взаимосвязей между показателями энергетического и пластического обмена в лимфоцитах крови, возрастает интенсивность аэробного гликолиза, реакций пентозофосфатного пути и антиоксидантной защиты клеток. Эти изменения можно рассматривать в качестве механизмов стресса и адаптации иммунокомпетентных клеток к действию патогенетических факторов канцерогенеза.

Выявлены патогенетические факторы, свидетельствующие о срыве адаптации лимфоцитов в терминальном периоде опухолевого роста – снижение интенсивности аэробного обмена, ослабевание взаимосвязей энергетических и пластических путей обмена, челночных механизмов транспорта НАДН из цитозоля в митохондрии и антиоксидантной защиты, нарушение механизмов регуляции внутриклеточного обмена веществ.

Обнаружено, что рост АКЭ характеризуется изменениями обменных процессов в макрофагах, инфильтрирующих опухоль, в связи с уменьшением активности ферментов цикла трикарбоновых кислот (ЦТК) и гликолиза, замедлением поступления субстратов белкового обмена в энергетический обмен, а также недостаточностью факторов защиты клеток от действия активных форм кислорода.

По результатам проведенного исследования, в клетках АКЭ на стадии выраженных проявлений опухолевого роста возрастает не только интенсивность гликолиза и реакций ЦТК, но и транспорта субстратов из цитозоля в митохондрии, усиливается взаимосвязь между различными путями обмена веществ. На терминальной стадии болезни интенсивность обменных процессов в клетках АКЭ снижается. Впервые выявлена пространственная метаболическая неоднородность солидной формы карциномы Эрлиха.

Установлено, что в гепатоцитах мышей после внутрибрюшинной прививки АКЭ в процессе роста опухоли увеличивается активность ферментов энергетического обмена, возрастает активность глутаматдегидрогеназ, что обуславливает усиление интенсивности обмена веществ между реакциями ЦТК и метаболизма аминокислот. При этом повышение активности челночных механизмов транспорта НАДН из цитозоля в митохондрии сочетается с усилением процессов перекисного окисления липидов.

Впервые показано, что изменения обмена веществ в лимфоцитах крови, макрофагах, инфильтрирующих опухоль, гепатоцитах и клетках опухоли у мышей с АКЭ в процессе роста опухоли являются неспецифическими по отношению к типу клеток и зависят от интенсивности действия факторов канцерогенеза. Скорость этих изменений определяется анатомо-физиологическими особенностями тканей. Наибольшая скорость изменений характерна для макрофагов, инфильтрирующих опухоль, наименьшая – для клеток печени.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений, сформулированных в диссертации

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования Е.В. Инжеваткина, основаны на достаточном объеме экспериментального материала и использовании адекватных цели и задачам методов статистического анализа. Все лабораторные животные выращены в питомнике Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор» (Новосибирская область), что свидетельствует об их должном качестве. Количество животных, использованных в экспериментах, является достаточным для получения статистически достоверных данных. Методы исследований включают биоллюминесцентное определение активности ферментов и концентраций субстратов и коферментов в лимфоцитах крови, макрофагах, инфильтрирующих опухоль, гепатоцитах, опухолевых клетках мышц; хемиллюминесцентный анализ активных форм кислорода; определение малонового диальдегида в тесте с тиобарбитуровой кислотой; непараметрические методы статистических исследований.

Диссертация изложена на 227 страницах, иллюстрирована 74 рисунками, 9 таблицами, список цитированной литературы включает 329 наименований.

Обоснованность выносимых на защиту положений и выводов диссертации, сформулированных заключений базируется на объективной оценке результатов собственных экспериментальных исследований и их анализе с привлечением данных литературы.

Результаты работы неоднократно докладывались на российских и международных научных конференциях.

По материалам диссертации опубликовано 44 работы, из них 16 статей в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций. Публикации в полной мере отражают основные результаты диссертационного исследования.

Автореферат оформлен в соответствии с существующими требованиями и отражает основные разделы диссертационного исследования и полученные результаты в соответствии с поставленными целью и задачами.

Цель работы и ее задачи сформулированы четко, выводы диссертации и положения, выносимые на защиту, аргументированы, полностью отражают

результаты исследования. Заключение и рекомендации основаны на полученных данных. Таким образом, достоверность полученных результатов исследования, выполненного автором, не вызывает сомнений.

Автор принимал непосредственное участие в разработке дизайна и проведении экспериментальных исследований. Результаты получены, проанализированы и обобщены автором лично.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов

В диссертационной работе раскрыты новые механизмы патогенеза онкологических заболеваний, получены данные об изменениях внутриклеточных обменных процессов в лимфоцитах крови, макрофагах, инфильтрирующих опухоль, гепатоцитах и клетках опухоли на экспериментальной модели онкологического заболевания у мышей с АКЭ. Также проведено сопоставление собственных результатов с имеющимися в литературе данными, проведен глубокий анализ и сделаны важные обобщения.

В ходе выполнения диссертационного исследования разработана методика биолюминесцентного определения концентрации субстратов НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ, а также концентрации НАД⁺ в лимфоцитах и опухолевых клетках у мышей с АКЭ. Разработаны 2 учебно-методические работы.

Полученные данные расширяют имеющиеся знания о патологических изменениях в организме в процессе опухолевого роста и могут быть использованы при создании новых методов диагностики, коррекции состояния организма и прогноза при онкологических заболеваниях, а также при разработке новых средств противоопухолевой терапии.

В частности, на основе полученных результатов могут быть разработаны новые методы диагностики и прогноза онкологических заболеваний, опирающиеся на данные о характере внутриклеточных обменных процессов, а также новые подходы для фармакологической коррекции обмена веществ в нормальных клетках организма в условиях онкологического заболевания и избирательного воздействия на обменные процессы в клетках опухоли.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Полученные Е.В. Инжеваткиным результаты могут быть использованы для создания новых методов диагностики и прогноза онкологических заболеваний, базирующихся на данных о характере внутриклеточных обменных процессов, а также для развития методов фармакологической коррекции обмена веществ в нормальных клетках организма и избирательного воздействия на обменные процессы в клетках опухоли.

Основные положения и выводы диссертации могут применяться для формирования расширенного представления о патогенезе опухолевого роста и паранеопластических синдромов в учебном процессе у студентов высших учебных заведений на факультетах медико-биологических и клинических направлений подготовки и в последипломном образовании врачей.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации и автореферата нет.

При ознакомлении с диссертацией возник вопрос, однозначный ответ (пояснение) на который в тексте мне найти не удалось: «Чем (какими механизмами) объясняется неоднородность обменных процессов в клетках центральной и периферической областей солидной карциномы Эрлиха?».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Инжеваткина Евгения Владимировича на тему «Закономерности изменений внутриклеточных обменных процессов в условиях канцерогенеза у мышей с асцитной карциномой Эрлиха (экспериментальное исследование)», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение научной проблемы по установлению патогенетических факторов развития метаболического атипизма опухолевых клеток и адаптивно-дезадаптивных изменений обмена веществ в клетках

противоопухолевой резистентности в процессе канцерогенеза, имеющей важное значение для патологической физиологии и развития и фундаментальной и практической медицины в целом.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, полноте изложения, обоснованности выводов и положений диссертационная работа Инжеваткина Евгения Владимировича соответствует критериям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (с изменениями от 21.04.2016 г. №335), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Отзыв рассмотрен и утвержден на заседании кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России 14 мая 2018 г., протокол №30.

Заведующий кафедрой патофизиологии
ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН

Уразова Ольга Ивановна

14 мая 2018 г.

Уразова Ольга Ивановна, д-р мед. наук (14.03.03 – патологическая физиология; 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология), профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России); 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2, urazova72@yandex.ru, телефоны: (3822)901101, доп. 1742 (раб.), +79039131483 (моб.).

