

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**доктора медицинских наук  
Малек Анастасии Валерьевны  
о научно-практической значимости диссертационной работы  
Сваровского Дмитрия Андреевича  
«Характеристика и прогностическое значение внеклеточных везикул  
адипоцитарного происхождения у больных колоректальным раком»,  
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук  
по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия**

### **Актуальность темы и связь ее с планами развития медицинской науки и здравоохранения**

Колоректальный рак сохраняет высокую медико-социальную значимость, а его связь с ожирением и метаболическими нарушениями определяет необходимость изучения не только свойств опухоли, но и системных факторов, участвующих в формировании опухолевого микроокружения и ответа на лечение. Жировая ткань является активным эндокринным и метаболическим органом, а продуцируемые ею внеклеточные везикулы могут обеспечивать перенос белков и регуляторных РНК между клетками. Анализ этой формы межклеточной коммуникации представляет интерес для понимания взаимодействия опухоли и организма при колоректальном раке.

Исследование циркулирующих внеклеточных везикул связано с рядом методических трудностей. Плазма крови содержит гетерогенный пул частиц различного происхождения, а большинство маркеров тканевой принадлежности не являются абсолютно специфичными. Поэтому разработка подходов к обогащению отдельных везикулярных фракций, их многоуровневая характеристика и сопоставление молекулярного состава с клиническими данными имеют самостоятельное научное значение.

Диссертационная работа Д. А. Сваровского посвящена характеристике циркулирующих внеклеточных везикул адипоцитарного происхождения у больных аденомами и раком толстой кишки, а также поиску везикулярных показателей, ассоциированных с непосредственной эффективностью терморadioхимиотерапии рака прямой кишки. Выбранное направление соответствует современным задачам субклеточных технологий и трансляционной онкологии. Изучение везикулярных маркеров связано с задачами развития малоинвазивной диагностики и оценки ответа опухоли на лечение.

## **Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В работе проведена сравнительная оценка кандидатных маркеров внеклеточных везикул адипоцитарного происхождения. Особого внимания заслуживает разработанная автором технология удаления популяции CD11b-положительных ВВ моноцитарно-макрофагального происхождения с последующим обогащением FABP4-положительной фракции. Сопоставление экспрессии FABP4, перилипина-1 и PPAR- $\gamma$  позволяет рассматривать полученную фракцию как обогащенную ВВ адипоцитарного происхождения. При этом используемое в работе понятие «истинно адипоцитарные ВВ» имеет операционное значение и должно интерпретироваться с учетом ограниченной тканевой специфичности отдельных маркеров.

В общем пуле CD9-положительных и во фракции FABP4-положительных везикул исследованы матриксные металлопротеиназы MMP2 и MMP9, их тканевой ингибитор металлопротеиназ TIMP1, а также белки теплового шока HSP27, HSP60 и HSP90. Состав отдельных субпопуляций сопоставлен с метаболическими показателями и наличием колоректальной неоплазии. У больных раком прямой кишки оценена динамика везикулярных фенотипов на этапах лечения и относительная экспрессия микроРНК-124 и микроРНК-506. Более высокая экспрессия везикулярной микроРНК-506 была ассоциирована с полной регрессией опухоли.

## **Достоверность и степень обоснованности научных положений, выводов и заключений**

Методический комплекс включает последовательную ультрафильтрацию и ультрацентрифугирование, трансмиссионную электронную микроскопию, анализ траекторий наночастиц, высокочувствительную проточную цитометрию, иммунопреципитацию, Вестерн-блоттинг и количественную полимеразную цепную реакцию в реальном времени. Везикулярная природа выделенных частиц подтверждалась совокупностью морфологических, размерных и молекулярных характеристик. Использование взаимодополняющих методов соответствует современному подходу к исследованию внеклеточных везикул и повышает обоснованность полученных результатов.

Обоснованность научных положений определяется сопоставлением молекулярного состава везикул с клиническими и метаболическими характеристиками обследованных больных. Представленные положения научной новизны отражают разработанный методический подход и полученные с его помощью результаты. При интерпретации данных учитываются

ограниченная тканевая специфичность исследованных маркеров и необходимость независимой проверки предложенных математических моделей.

### **Основное содержание работы**

Диссертационная работа изложена на 103 страницах и включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов, результаты собственных исследований и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы. Работа иллюстрирована 10 таблицами и 12 рисунками. Библиографический список содержит 104 источника.

Содержание собственных исследований включает сравнительную оценку маркеров внеклеточных везикул адипоцитарного происхождения, разработку подхода к обогащению FABP4-положительной фракции и характеристику ее молекулярного состава. Отдельное направление посвящено динамике везикулярных фенотипов и экспрессии микроРНК при лечении рака прямой кишки. Полученные данные сопоставлены с наличием колоректальных неоплазий и непосредственной эффективностью терморадиксимиотерапии. Диссертационная работа имеет четкую структуру, написана хорошим научным языком и достаточно полно иллюстрирована.

### **Рекомендации по использованию полученных результатов и выводов**

Методический подход к выделению и исследованию FABP4-положительной фракции может быть использован в дальнейших работах, посвященных взаимодействию жировой ткани, иммунных клеток и опухоли, в том числе в контексте характерного для ожирения хронического низкоинтенсивного воспаления. Для последующей оценки диагностической и прогностической ценности выявленных показателей необходимы стандартизация выделения и анализа везикул, проверка воспроизводимости измерений и валидация решающих правил в независимых выборках.

### **Значимость для медицинской науки и практики полученных автором диссертации результатов**

Работа расширяет представления о составе циркулирующих везикул, связанных с жировой тканью, и об изменении отдельных везикулярных фенотипов при колоректальном раке и в процессе противоопухолевого лечения.

На основании клинических и везикулярных показателей предложены математические модели различения сформированных групп больных аденомами и раком толстой кишки, а также прогнозирования непосредственного ответа рака прямой кишки на лечение. Полученные решающие правила следует рассматривать как основу для последующей валидации, стандартизации

аналитического этапа и оценки воспроизводимости в независимых выборках. В этих границах результаты имеют потенциальное значение для разработки малоинвазивных диагностических и прогностических инструментов.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 6 статей в рецензируемых научных изданиях, включенных в Перечень ВАК, получен патент Российской Федерации. Материалы исследования представлены на российских и международных научных мероприятиях.

### **Соответствие автореферата содержанию диссертационной работы**

Автореферат отражает основное содержание диссертации, представленные результаты и выводы.

При общей положительной оценке диссертационной работы полученные результаты оставляют ряд аспектов, представляющих интерес для научной дискуссии. В связи с этим хотелось бы задать автору два вопроса.

1. Первый вопрос касается степени специфичности идентификации “истинно адипоцитарной” фракции везикул в циркуляции. В какой мере сочетание удаления CD11b-положительных частиц и последующего выявления FABP4, перилипина-1 и PPAR- $\gamma$  позволяет дифференцировать ВВ адипоцитарного происхождения от везикул других клеточных источников? Что представляет собой иммунопреципитированные FABP4-позитивные везикулы?
2. Второй вопрос касается биологического контекста выявленных изменений. Какую роль в формировании молекулярного состава исследованных ВВ и их ассоциаций с колоректальными неоплазиями может играть хроническое низкоинтенсивное воспаление жировой ткани, в частности увеличение содержания и изменение функционального состояния макрофагов при ожирении? Может ли макрофагальный компонент частично влиять на наблюдаемые закономерности даже после удаления CD11b-положительных везикул?

Поставленные вопросы носят дискуссионный характер, не умаляют научно-практической значимости выполненной работы и не влияют на ее общую положительную оценку.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Сваровского Дмитрия Андреевича «Характеристика и прогностическое значение внеклеточных везикул адипоцитарного происхождения у больных колоректальным раком» является самостоятельным завершенным научным исследованием, содержащим решение

актуальной задачи современной онкологии. В работе охарактеризованы циркулирующие внеклеточные везикулы адипоцитарного происхождения, выявлены везикулярные показатели, ассоциированные с колоректальными неоплазиями и непосредственной эффективностью терморadioхимиотерапии рака прямой кишки.

По актуальности, научной новизне, методическому уровню и значимости полученных результатов диссертационная работа соответствует требованиям пунктов 9-11, 13 и 14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (ред. от 18 июля 2026 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

Сваровский Дмитрий Андреевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Официальный оппонент:

Заведующая научной лабораторией субклеточных технологий  
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова»

Минздрава России,

доктор медицинских наук (14.01.12 – Онкология)

«15» сентября 2026 г.



Малек А. В.

Подпись д.м.н. Малек А. В. заверяю

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ онкологии

им. Н. Н. Петрова» Минздрава России,

доктор медицинских наук



Иванцов А. О.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 197758, Россия, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный,

ул. Ленинградская, д. 68

Тел.: +7 (812) 439-95-55

E-mail: [center.petrova@niioncologii.ru](mailto:center.petrova@niioncologii.ru);

сайт: <https://www.niioncologii.ru/>

