

ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, профессора, профессора РАН Груздовой Ольги Викторовны на автореферат диссертации Сваровского Дмитрия Андреевича на тему «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

Диссертационная работа Сваровского Д.А. посвящена изучению циркулирующих внеклеточных везикул во взаимосвязи с метаболическими нарушениями, наличием новообразований толстой кишки и эффективностью противоопухолевого лечения. Актуальность исследования определяется необходимостью уточнения молекулярных характеристик, связывающих метаболический статус пациента с особенностями опухолевого процесса. В этом отношении исследование везикул адипоцитарного происхождения представляет интерес как для онкологии, так и для медицинской биохимии.

Существенным достоинством работы является рассмотрение жировой ткани не только как энергетического депо, но и как источника молекулярных сигналов. Автор сопоставляет состав внеклеточных везикул с показателями липидного обмена и клиническими характеристиками пациентов. Такой подход позволяет дополнить оценку ожирения по антропометрическим признакам характеристикой циркулирующих молекулярных маркеров и исследовать неоднородность метаболических изменений у больных с аденомами толстой кишки и колоректальным раком.

Научная новизна работы связана с комплексным исследованием CD9-позитивных и FABP4-позитивных внеклеточных везикул, содержащих матриксные металлопротеиназы MMP2 и MMP9, их тканевой ингибитор TIMP1 и белки теплового шока HSP27, HSP60 и HSP90. Принципиально важен методический раздел, посвященный уточнению клеточного происхождения везикул. Предложен подход с удалением CD11b-позитивной фракции моноцитарно-макрофагального происхождения и последующим исследованием FABP4, перилипина-1 и PPAR-γ. Учет экспрессии адипоцитарных маркеров в моноцитарно-макрофагальной фракции делает интерпретацию результатов более обоснованной, поскольку наличие FABP4 само по себе не позволяет безусловно установить адипоцитарное происхождение всех исследуемых частиц.

Особый биохимический интерес представляют выявленные связи везикулярного профиля с показателями липидного обмена у больных раком ободочной кишки. Уровень FABP4+MMP2+ везикул отрицательно

коррелировал с уровнем липопротеинов высокой плотности и положительно — с индексом атерогенности. Эти результаты показывают, что характеристики исследуемой фракции везикул сопряжены с системными метаболическими изменениями. При этом выявленные ассоциации служат основанием для дальнейшего изучения механизмов взаимодействия жировой ткани и опухоли, но не подменяют их экспериментального доказательства.

Практическую направленность имеет сопоставление везикулярных показателей у пациентов с аденомами и раком ободочной кишки. Выявленные различия в представленности белков теплового шока и компонентов системы MMR/TIMP1 использованы при разработке математической модели оценки онкологического риска. Значимость этого результата состоит в выделении кандидатных молекулярных показателей для дальнейших исследований. Возможность прогнозирования последующей злокачественной трансформации аденом требует отдельного проспективного подтверждения.

Клиническую часть исследования дополняет анализ внеклеточных везикул у больных раком прямой кишки на этапах терморадиксимальной терапии. Установлены изменения отдельных FAP4-позитивных субпопуляций, содержащих белки теплового шока и компоненты системы MMR/TIMP1. У пациентов с полной регрессией опухоли после лечения относительная экспрессия везикулярной микроРНК-506 была выше, чем у больных с остаточной опухолью. Сочетание белкового фенотипирования и анализа микроРНК расширяет характеристику везикулярного профиля, ассоциированного с результатом лечения.

Разработанная модель прогнозирования эффективности терморадиксимальной терапии объединяет индекс массы тела и показатели CD9-позитивных и FAP4-позитивных внеклеточных везикул. Ее теоретическая и прикладная ценность заключается в совместном учете метаболических характеристик пациента и молекулярных параметров циркулирующих везикул. Полученные результаты формируют основу для дальнейшей проверки такого подхода в независимых выборках и оценки его дополнительной информативности по отношению к стандартным клиническим показателям.

Обоснованность результатов поддерживается использованием взаимодополняющих методов: трансмиссионной электронной микроскопии, анализа траекторий наночастиц, проточной цитометрии с предварительным захватом везикул на латексных частицах, иммунопреципитации, Вестерн-блоттинга и ПЦР в реальном времени. Автореферат содержит описание дизайна исследования, примененных методов и основных результатов, что

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России.
650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а.
Тел.: +7 (3842) 73-27-60. Электронная почта: Biochem@kemsma.ru.
Сайт: <https://kemgmu.ru/>

ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, доцента Котовой Юлии Александровны на автореферат диссертации Сваровского Дмитрия Андреевича на тему «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

Диссертационное исследование Сваровского Д.А. посвящено поиску молекулярных показателей, характеризующих колоректальный рак на фоне метаболических нарушений и связанных с эффективностью противоопухолевого лечения. Актуальность работы определяется потребностью в лабораторных маркерах, способных дополнить клинкоморфологическую оценку заболевания. Изучение внеклеточных везикул в этом отношении представляет особый интерес, поскольку позволяет исследовать белковые компоненты и регуляторные РНК в составе циркулирующих частиц и сопоставлять их характеристики с состоянием пациента и результатами терапии.

С биохимических позиций существенным достоинством работы является объединение анализа белкового состава везикул с исследованием микроРНК-124 и микроРНК-506. Определение этих показателей в рамках единого исследования расширяет представления о молекулярных особенностях везикулярного обмена при опухолевом процессе.

Наиболее значимым для молекулярной лабораторной диагностики представляется раздел, включающий биоинформатический поиск и последующее определение микроРНК во внеклеточных везикулах методом ПЦР в реальном времени. Такая последовательность исследования обеспечивает обоснованный выбор кандидатных молекул и переход от анализа предполагаемых регуляторных связей к их оценке в биологическом материале пациентов. Включение микроРНК в исследовательскую программу придает работе самостоятельное молекулярно-биохимическое значение и создает предпосылки для дальнейшей разработки лабораторных подходов к оценке ответа на лечение.

Автором установлены различия в динамике исследованных микроРНК у больных раком прямой кишки на этапах терморадиксимиотерапии. Относительная экспрессия везикулярной микроРНК-506 увеличивалась к третьей контрольной точке исследования и сохранялась на достигнутом уровне в четвертой точке. У пациентов с полной регрессией опухоли после лечения ее уровень был выше, чем у пациентов с остаточной опухолью. Для микроРНК-124 статистически значимой динамики не выявлено. Эти результаты позволяют выделить микроРНК-506 как наиболее перспективную из двух исследованных микроРНК для дальнейшей оценки связи везикулярных показателей с эффективностью терапии.

Биохимическая значимость данного результата состоит в выявлении связи регуляторного РНК-компонента внеклеточных везикул с ответом опухоли на сочетанное лечебное воздействие. Полученные данные формируют основу для последующего изучения участия микроРНК-506 в молекулярных процессах, определяющих чувствительность опухолевых клеток к лечению. При этом установленная клиническая ассоциация имеет самостоятельную научную ценность и не требует отождествления с доказанным механизмом действия микроРНК или подтвержденным переносом функционально активной РНК от адипоцитов к опухолевым клеткам.

Для клинической лабораторной диагностики работа представляет интерес как обоснование дальнейшего исследования везикулярных микроРНК в качестве кандидатных маркеров ответа на терапию. Анализ биоматериала создает возможность повторных измерений на этапах лечения и сопоставления молекулярной динамики с клиническим результатом. Перспективным продолжением является оценка того, какую дополнительную информацию определение микроРНК-506 дает при совместном учете белкового фенотипа везикул и клинико-морфологических характеристик пациента.

Научная новизна заключается в изучении характеристики CD9-позитивных и FABP4-позитивных везикул по представленности MMP2, MMP9, TIMP1 и белков теплового шока HSP27, HSP60 и HSP90. Сопоставление этих показателей с липидным профилем и результатами лечения дополняет исследование микроРНК и позволяет рассматривать везикулярные изменения на нескольких молекулярных уровнях. Методический подход с удалением CD11b-позитивной фракции и последующей оценкой адипоцитарных маркеров также заслуживает положительной оценки, поскольку направлен на уточнение клеточного происхождения исследуемых частиц.

Практическая значимость определяется выделением кандидатных везикулярных показателей и разработкой математических моделей на основе белковых фенотипов везикул. Результаты анализа микроРНК-506 дополняют эту основу для последующих исследований. Перспективы внедрения соответствующих лабораторных тестов связаны со стандартизацией выделения везикул, нормализации РНК-показателей и подтверждением воспроизводимости и клинической информативности в независимых выборках.

Обоснованность результатов поддерживается применением взаимодополняющих методов характеристики внеклеточных везикул, включая электронную микроскопию, анализ траекторий наночастиц, проточную цитометрию, иммунопреципитацию, Вестерн-блоттинг и ПЦР в реальном

Диссертация Сваровского Дмитрия Андреевича «Характеристика и прогностическое значение внеклеточных везикул адипоцитарного происхождения у больных колоректальным раком» является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача — охарактеризованы молекулярные особенности циркулирующих внеклеточных везикул и определена их потенциальная значимость для оценки онкологического риска и эффективности противоопухолевого лечения. Работа имеет значение для онкологии и лучевой

Диссертационная работа соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Сваровский Дмитрий Андреевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Котова Юлия Александровна
«21» сентября 2026 г.

Подпись доктора медицинских наук Ю.А. Котовой заверяю:
Ученый секретарь ученого совета ФГБОУ ВО
«Воронежский государственный медицинский
университет» Минздрава России
Доктор медицинских наук, доцент

Титова Лилия Александровна

«21» сентября 2026 г.



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10.
Тел.: +7 (473) 253-03-75. Электронная почта: mail@vrngmu.ru. Сайт: <https://vrngmu.ru/>

ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, профессора Семиглазова Владислава Владимировича на автореферат диссертации Сваровского Дмитрия Андреевича на тему «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

Колоректальный рак остается одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей. Несмотря на совершенствование хирургических, лекарственных и лучевых методов лечения, результаты терапии существенно различаются у пациентов со сходной распространенностью опухолевого процесса. В связи с этим поиск биологических показателей, позволяющих оценивать онкологический риск и прогнозировать эффективность проводимого лечения, представляет актуальную научную и клиническую задачу.

Диссертационная работа Д.А. Сваровского посвящена изучению циркулирующих внеклеточных везикул адипоцитарного происхождения у больных колоректальным раком. Особое внимание уделено связи их фенотипических и молекулярных характеристик с метаболическим статусом пациентов, а также возможности использования везикулярных показателей для прогнозирования эффективности терморадиксимиотерапии у больных раком прямой кишки.

Автореферат последовательно отражает содержание диссертационной работы, ее цель, задачи, основные результаты, научную новизну и практическую значимость. Сформулированные положения и выводы соответствуют представленным данным.

Диссертация Сваровского Дмитрия Андреевича «Характеристика и прогностическое значение внеклеточных везикул адипоцитарного происхождения у больных колоректальным раком» является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача, имеющая значение для онкологии и лучевой

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

Семиглазов
Владислав
Владимирович

«07» сентября 2026 г.

с руки заверяю: Семинский В.В.
 специалист по кадрам
 Меранцева
 7 сентября 2021 г.

Сайт: <https://www.lspbgmu.ru/> Тел.: +7 (812) 338-78-95. Факс: +7 (812) 338-66-02. Эл. почта: info@lspbgmu.ru

ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, доцента **Леонова Олега Владимировича** на автореферат диссертации **Сваровского Дмитрия Андреевича** на тему «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

Лечение местнораспространенного рака прямой кишки основано на сочетании лучевого, лекарственного и хирургического компонентов. Неоадьювантная терапия позволяет уменьшить объем опухоли, повысить вероятность радикального вмешательства и у части больных добиться полной регрессии. Вместе с тем выраженность лечебного эффекта существенно различается: у одних пациентов формируется полный ответ, тогда как у других сохраняется остаточная опухоль. Эта вариабельность осложняет выбор последующей тактики и определяет необходимость поиска показателей, которые можно оценить до начала лечения или на его ранних этапах.

Включение локальной гипертермии в схему химиолучевого лечения направлено на усиление повреждения опухоли и преодоление факторов радиорезистентности. Однако интенсификация воздействия сама по себе не устраняет проблему неодинаковой чувствительности опухолей и требует обоснованного отбора больных. В клинической практике особенно важно заранее определить пациентов с высокой вероятностью полной регрессии и пациентов, у которых стандартная программа может оказаться недостаточно эффективной. Поэтому прогностическая часть диссертации непосредственно связана не только с оценкой лабораторных показателей, но и с задачей индивидуализации комбинированного лечения.

Обоснованным представляется учет метаболического статуса пациентов. Ожирение и сопутствующие метаболические нарушения могут изменять условия, в которых реализуется ответ опухоли на облучение и лекарственную терапию. Автор рассматривает внеклеточные везикулы адипоцитарного происхождения во взаимосвязи с индексом массы тела, показателями липидного обмена и результатом терморадиохимиотерапии. Это позволяет сопоставить метаболические особенности пациента с эффективностью конкретной лечебной программы.

Научная новизна исследования состоит в комплексной характеристике CD9-положительных и FABP4-положительных субпопуляций внеклеточных везикул, содержащих матриксные металлопротеиназы, TIMP1 и белки теплового шока. Предложенный способ выделения фракции

предположительно адипоцитарных везикул предусматривает предварительное удаление везикул моноцитарно-макрофагального происхождения с последующим определением FABP4, перилипина-1 и PPAR- γ . Для клинически ориентированного исследования это принципиально, поскольку недостаточная специфичность идентификации источника везикул могла бы ограничить интерпретацию выявленных ассоциаций с результатами лечения.

Наибольший клинический интерес представляют результаты обследования больных раком прямой кишки на этапах терморadioхимиотерапии. Автор выявил изменения отдельных FABP4-положительных субпопуляций, содержащих белки теплового шока и матриксные металлопротеиназы, то есть молекулы, которые могут быть связаны с клеточным стрессом, перестройкой внеклеточного матрикса и ответом опухоли на лечение. Кроме того, уровень везикулярной микроРНК-506 у пациентов с полной регрессией был выше, чем у больных с остаточной опухолью. Полученные данные поддерживают возможность использования везикулярного профиля для ранней оценки чувствительности опухоли к проводимой терапии, хотя такой подход требует подтверждения в независимых клинических выборках.

Практически значимым результатом является математическая модель прогнозирования эффективности терморadioхимиотерапии, включающая индекс массы тела и характеристики CD9-положительных и FABP4-положительных внеклеточных везикул. Предлагаемая модель ориентирована на клинически понятный исход — достижение полной регрессии опухоли. В перспективе подобный инструмент может дополнить стандартную оценку заболевания и помочь выделить больных, которым необходима более ранняя переоценка ответа. Вместе с тем модель не должна рассматриваться как готовое основание для изменения лечебной тактики до проведения внешней валидации.

Важным достоинством работы является оценка показателей в динамике лечения. Такой дизайн позволяет обсуждать не только исходные различия между пациентами, но и изменение биологических маркеров под воздействием терапевтической программы. Это приближает исследование к задаче мониторинга ответа и позволяет сопоставлять лабораторные изменения с клинической и морфологической регрессией опухоли. Модель оценки онкологического риска у больных с аденомами толстой кишки дополняет терапевтический раздел работы.

Достоверность результатов обеспечивается комплексом морфологических, проточно-цитометрических, иммунологических и молекулярно-генетических методов исследования внеклеточных везикул. Независимые серии образцов и соответствующий статистический анализ повышают обоснованность

выводов. Автореферат последовательно отражает дизайн исследования, основные результаты, научную новизну и практическую значимость работы.

Диссертация Сваровского Дмитрия Андреевича «Характеристика и прогностическое значение внеклеточных везикул адипоцитарного происхождения у больных колоректальным раком» является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача, имеющая значение для онкологии и лучевой терапии. По актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, достоверности результатов, теоретической и практической значимости работа соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

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

Доцент кафедры онкологии, лучевой терапии ДПО

ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России,

доктор медицинских наук, доцент



О.В. Леонов

«07» сентября 2026 г.

Согласен на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных

Подпись доктора медицинских наук, доцента О.В. Леонова заверяю:

Ученый секретарь ученого совета

ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России,

доктор медицинских наук, доцент



Т.П. Храмых

«07» сентября 2026 г.

644099, Россия, Омская область, г. Омск, ул. Ленина, д. 12, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Сайт: <https://omsk-osma.ru/> Тел.: +7 (3812) 95-70-01; 33-53-45. Факс: +7 (3812) 95-70-02.

Эл. почта: rector@omsk-osma.ru

ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, доцента, Литвиновой Ларисы Сергеевны, на автореферат диссертационного исследования Сваровского Дмитрия Андреевича на тему «Характеристика и прогностическое значение внеклеточных везикул адипоцитарного происхождения у больных колоректальным раком», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6 Онкология, лучевая терапия

Колоректальный рак является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей, при этом эффективность его лечения во многом определяется биологическими особенностями опухоли и состоянием системного метаболического гомеостаза пациента. Особое значение в последние годы приобретает изучение роли ожирения и метаболических нарушений в формировании опухолевого микроокружения и ответе опухоли на противоопухолевое лечение. Несмотря на совершенствование методов терапии рака прямой кишки, проблема прогнозирования эффективности терморадиксимиотерапии и индивидуализации лечения остается актуальной.

В связи с этим поиск доступных циркулирующих молекулярных маркеров, отражающих взаимодействие опухоли с окружающими тканями, в том числе с жировой тканью, представляет значительный научный и практический интерес. Внеклеточные везикулы являются перспективным компонентом системы межклеточной коммуникации и могут содержать белки, ферменты и микроРНК, отражающие функциональное состояние клеток-продуцентов. Вместе с тем роль внеклеточных везикул адипоцитарного происхождения при колоректальном раке, особенно на фоне метаболических нарушений, изучена недостаточно. В автореферате обоснована необходимость исследования FABP4-положительных внеклеточных везикул, а также ассоциированных с ними MMPs, HSPs, TIMP1 и микроРНК в качестве потенциальных маркеров онкологического риска и эффективности терморадиксимиотерапии.

Особого внимания заслуживает выявление ассоциаций фенотипа циркулирующих внеклеточных везикул с метаболическими характеристиками пациентов. Показаны статистически значимые взаимосвязи отдельных субпопуляций FABP4-положительных и CD9-положительных везикул с показателями липидного обмена, что расширяет представления о возможной роли везикулярного транспорта в реализации взаимосвязи жировой ткани, метаболических нарушений и опухолевого процесса.

Оригинальными являются результаты, касающиеся изменения состава циркулирующих внеклеточных везикул у больных раком прямой кишки в процессе терморадиксимиотерапии. Установлены изменения отдельных FABP4-положительных субпопуляций, содержащих HSPs и MMPs, а также показана связь уровня везикулярной микроРНК-506 с эффективностью лечения. У пациентов с полной регрессией опухоли уровень микроРНК-506 в составе внеклеточных везикул был выше, чем у пациентов с остаточной опухолью.

Диссертационное исследование выполнено с использованием современного комплекса методов. Для выделения внеклеточных везикул применены последовательная ультрафильтрация и ультрацентрифугирование. Верификация везикул выделенных частиц осуществлялась с использованием трансмиссионной электронной микроскопии, анализа траекторий наночастиц и определения экспрессии тетраспанинов. Для характеристики поверхностного фенотипа везикул применена высокочувствительная проточная цитофлуориметрия, для исследования белкового состава — иммунопреципитация и Вестерн-блоттинг, для анализа микроРНК — ПЦР в реальном времени.

Диссертационная работа Сваровского Дмитрия Андреевича на тему «Характеристика и прогностическое значение внеклеточных везикул адипоцитарного происхождения у больных колоректальным раком» является самостоятельной, завершенной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной и практической задачи — выявления и характеристики циркулирующих внеклеточных везикул адипоцитарного происхождения и определения их прогностического потенциала при колоректальном раке, в том числе при оценке эффективности терморадiorадиохимиотерапии.

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

Л.С. Литвинова

«02» сентября 2026 года

Подпись доктора медицинских наук Литвиновой заверяю:

А.А. Шпилевой

«02» 0.9 2026 г.

236041, Россия, г. Калининград, ул. А.Невского, д.14, Федеральное
государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
"Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта"

Сайт: <https://kantiana.ru/> Тел: +7 (4012) 59-55-95. E-mail: post@kantiana.ru