

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель директора
по научной и образовательной деятельности
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Минздрава России

д.м.н., доцент, профессор РАН

А.В. Петровский



сентябрь 2026 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации о значимости диссертационной работы Сваровского Дмитрия Андреевича на тему «Характеристика и прогностическое значение внеклеточных везикул адипоцитарного происхождения у больных колоректальным раком» на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, представленной к защите в диссертационный совет 24.1.215.06 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Актуальность темы выполненного исследования, её связь с планами медицинских отраслей науки и народного хозяйства

Колоректальный рак, к которому относят рак прямой кишки, рак ободочной кишки и ректосигмоидного соединения, является одной из лидирующих по заболеваемости и смертности онкопатологий в России и мире. У большинства больных колоректальным раком наблюдаются метаболический синдром или, так называемое, метаболически здоровое ожирение. Сходные нарушения наблюдаются и у пациентов с аденомами толстой кишки, которые также рассматривают как фактор онкологического риска.

Наличие метаболических нарушений у таких больных ассоциировано с увеличением частоты хирургических осложнений при оперативном вмешательстве, а также со снижением эффективности химиолучевого лечения.

Для больных с аденомами толстой кишки с метаболическими нарушениями существует необходимость в определении факторов и маркеров прогноза онкологического риска. Существующие инструментальные и лабораторные методы оценки онкологического риска в настоящее время не учитывают наличие метаболических нарушений.

Описан способ лечения местнораспространенного рака прямой кишки с использованием курса лучевой терапии на фоне радиосенсибилизации и гипертермии. Такой вид лечения характеризуется расширением показаний к выполнению сфинктеросохраняющих операций и относительно частотой полных морфологических регрессий, однако приводит к высокой частоте поздних лучевых осложнений и снижению качества жизни. Возникает потребность в определении доступных предикторов эффективности терморадioxимиотерапии для больных с раком прямой кишки, которым показан данный вид лечения.

Внеклеточные везикулы принимают активное участие в формировании опухолевого микроокружения, а именно, способствуют формированию опухолевых премеаастатических ниш, стимулируют эпителиально-мезенхимальный переход, индуцируют ангиогенез, влияют на дифференцировку фибробластов и модулируют воспалительный ответ опухоли. Они могут секретироваться как опухолевой, так и жировой тканью, что является особенно важным для людей с метаболическими нарушениями.

Специфическая роль адипоцитарных везикул и их значение в условиях метаболических нарушений, а также влияние терморадioxимиотерапии на внеклеточные везикулы и наоборот – остаются разработаны недостаточно.

Идентификация состава таких внеклеточных везикул достаточно перспективна с позиции поиска предикторов эффективности терморадioxимиотерапии, оценки онкологического риска у больных с аденомами толстой кишки.

Научная новизна исследования

В рамках диссертационной работы Сваровского Д.А. впервые изучен состав истинно адипоцитарных циркулирующих внеклеточных везикул у больных с предраковой патологией и колоректальным раком, имеющих метаболические нарушения и без таковых. Доказано, что белок FABP4 является наиболее оптимальным маркером циркулирующих адипоцитарных везикул. Впервые изучены уровни матриксных металлопротеиназ и белков теплового шока на поверхности как общего пула, так и адипоцитарных внеклеточных везикул у пациентов с аденомами толстой кишки и колоректальным раком во взаимосвязи с наличием у них метаболического синдрома или метаболически здорового ожирения.

Полученные автором данные о составе циркулирующих внеклеточных везикул, в том числе адипоцитарных, использованы для прогнозирования онкологического риска у больных с аденомами толстой кишки с ожирением.

Впервые охарактеризован состав циркулирующих внеклеточных везикул у больных раком прямой кишки на этапах комбинированного лечения с локальной гипертермией. Выявлены везикулярные предикторы эффективности терморadioхимиотерапии у больных раком прямой кишки. Установлено, что уже до начала лечения у пациентов, впоследствии продемонстрировавших опухолевый ответ по данным морфологической оценки резецированной опухоли, имеются характерные отличия в составе циркулирующих ВВ по сравнению с пациентами, опухоли которых оказались резистентны к лечению.

Значимость полученных результатов для медицинской науки и практики

Диссертационная работа вносит существенный вклад в медицинскую науку, углубляя фундаментальные знания о содержании и функциях адипоцитарных внеклеточных везикул в крови онкологических больных. Показана принципиальная зависимость фенотипа циркулирующих внеклеточных везикул от метаболического статуса пациента, что подтверждает

концепцию тесной связи опухолевого процесса с системными нарушениями. Получена дополнительная возможность персонализации терморадииохимиотерапии на основании состава циркулирующих внеклеточных везикул у больных раком прямой кишки с ожирением. Показано изменение профиля везикул после терморадииохимиотерапии, что расширяет фундаментальные представления о реакциях опухоли и её окружения на терапию. Результаты исследования имеют существенное значение для практического здравоохранения, в ходе работы был предложен способ идентификации истинно адипоцитарных везикул в супернатанте после иммунопреципитации с использованием подхода с удалением везикул моноцитарно-макрофагального происхождения. По результатам исследования созданы две оригинальные математические модели, основанные на данных о составе адипоцитарных везикул, модель прогнозирования онкологического риска у больных с аденомами толстой кишки и модель прогнозирования исхода терморадииохимиотерапии у больных раком прямой кишки.

Степень обоснованности и достоверности использованных методов, а также полученных результатов и положений диссертации

Методологической основой работы послужили современные теоретические представления о молекулярной природе внеклеточных везикул и их роли в развитии опухолей. В качестве ключевого методического подхода использована модель «жидкой биопсии», основанной на комплексном анализе циркулирующих биомаркеров опухоли в крови пациентов с использованием минимально инвазивного способа.

Работа выполнялась с использованием комплекса современных методов изучения внеклеточных везикул, получение внеклеточных везикул методом последовательной ультрафильтрации и ультрацентрифугирования, последовательная верификация везикулярной природы выделенных частиц с помощью комбинации молекулярного фенотипирования, трансмиссионной электронной микроскопии и анализа траекторий наночастиц. Использован

комплексный подход для анализа морфологии и фенотипа везикул, в том числе использование проточной цитометрии, вестерн-блоттинга и ПЦР в реальном времени. Примененные методы соответствуют международным стандартам (MISEV, 2023) и проходят проверку на каждом этапе: морфологическая и иммунная валидация подтверждала чистоту и специфичность изоляции частиц. Методы статистической обработки полученных данных подобраны корректно с учетом как типов данных, так и их объемов.

Достоверность и обоснованность полученных в работе результатов обеспечиваются репрезентативностью выборки, адекватностью, контролируемостью и воспроизводимостью примененных методов. Использовались международные рекомендации по дефиниции критериев метаболического синдрома и метаболически здорового ожирения. Все ключевые эксперименты выполнялись на нескольких независимых сериях образцов с внутренним контролем качества.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в расширении и углублении сведений о функциональной роли адипоцитарных внеклеточных везикул у онкологических больных. Установлена их роль в качестве ключевого звена связи между жировой тканью и опухолевыми клетками. Предложена оригинальная гипотеза описания взаимодействия опухоли и жировой ткани при термолучевом воздействии.

Показан прогностический потенциал адипоцитарных внеклеточных везикул на основании неоднократно выявленных статистически значимых изменений, как при анализе онкологического риска у больных с аденомами толстой кишки, так и при определении динамических везикулярных параметров у больных раком прямой кишки при проведении терморадиксимиотерапии.

Практическую значимость работы составляют разработанный способ выделения и идентификации истинно адипоцитарных внеклеточных везикул, а также две основанные на везикулярных показателях математические модели,

модель оценки онкологического риска у больных с аденомами толстой кишки с ожирением и модель оценки эффективности терморадииохимиотерапии у больных раком прямой кишки.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты и выводы диссертационной работы Сваровского Д.А. могут быть использованы в научной и практической деятельности учреждений онкологического профиля при оценке онкологического риска у больных с аденомами толстой кишки с ожирением или метаболическими нарушениями.

Результаты исследования также могут быть учтены при идентификации истинно-адипоцитарных везикул с использованием описанного в работе подхода к их выделению.

Материалы диссертационной работы могут быть использованы в учебном процессе на кафедрах онкологии, биохимии, а также в системе последипломного и дополнительного профессионального образования врачей и фундаментальных специалистов.

Общие замечания по работе

Диссертация изложена научным и последовательным языком, содержит корректное употребление терминов и понятий. Работа не содержит стилистических или логических ошибок. Оформление работы в целом соответствует предъявляемым к кандидатским диссертациям требованиям. Принципиальные замечания по существу диссертационного исследования отсутствуют.

Аннотация диссертации логично структурирована, оформлена в соответствии с требованиями п. 25 Положения о присуждении ученых степеней, содержит аналитическое изложение наиболее важных результатов работы с использованием рисунков, таблиц и списка публикаций по теме диссертации. Все разделы аннотации соответствуют материалам

диссертации, ее основным положениям и выводам. В качестве замечания к оформлению автореферата можно отнести недостаточно детальное описание отдельных рисунков (№№3,4), иллюстрирующих результаты, что затрудняет их понимание. Замечание носит рекомендательный характер.

Основные результаты диссертационного исследования представлены в 11 научных работах, в том числе в 6 статьях, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Содержание опубликованных научных работ полностью отражает основные положения, выводы и результаты диссертационного исследования.

Заключение

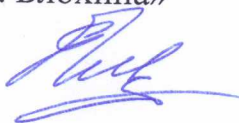
Диссертационная работа Сваровского Дмитрия Андреевича «Характеристика и прогностическое значение внеклеточных везикул адипоцитарного происхождения у больных колоректальным раком» является самостоятельной, завершённой научно-квалификационной работой, решающей актуальную научную задачу для онкологии. В работе в полной мере охарактеризованы адипоцитарные внеклеточные везикулы, их молекулярный состав и способы идентификации, а также обоснована их прогностическая ценность для оценки онкологического риска у больных аденомами толстой кишки, а также для прогнозирования эффективности терморадиксимиотерапии у больных раком прямой кишки.

По актуальности темы, объёму и методическому уровню проведённого исследования, научной новизне и значимости полученных результатов, а также по количеству и качеству опубликованных работ диссертация соответствует требованиям пунктов 9–14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (в редакции от 16.10.2024), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а автор диссертационной работы, Сваровский Д.А., заслуживает присуждения учёной

степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Диссертационная работа рассмотрена, отзыв заслушан и одобрен на заседании лаборатории внутриклеточной и межклеточной сигнализации отдела трансляционной онкологии НИИ экспериментальной онкологии и канцерогенеза Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 9 от «07» сентября 2026 года.

Заведующая лабораторией внутриклеточной и межклеточной сигнализации отдела трансляционной онкологии НИИ экспериментальной онкологии и канцерогенеза
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина»
Минздрава России
доктор биологических наук



Чевкина Елена Максимовна

Подпись Чевкиной Е.М. заверяю:

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
К.М.Н.



Кубасова И.Ю.

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

Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23, Тел. +74994442424, e-mail info@ronc.ru.
Сайт: ronc.ru