

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заслуженного врача Российской Федерации

Фурсова Сергея Александровича

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 остается одной из наиболее значимых проблем современной онкологии. Совершенствование комбинированного лечения рака прямой кишки, расширение возможностей органосохраняющих подходов и внедрение стратегии динамического наблюдения при полном клиническом ответе повышают требования к точности оценки эффективности неoadъювантной терапии. Магнитно-резонансная томография, эндоскопическое и морфологическое исследования составляют основу такой оценки, однако поиск дополнительных малоинвазивных предикторов ответа сохраняет непосредственное клиническое значение.

Выбор внеклеточных везикул адипоцитарного происхождения в качестве объекта исследования представляется обоснованным. Ожирение, инсулинорезистентность и метаболический синдром связаны с риском колоректальных неоплазий, а жировая ткань является активным участником межклеточной коммуникации. Переносимые везикулами белки теплового шока, матриксные металлопротеиназы, их ингибиторы и микроРНК потенциально отражают как метаболическое состояние организма, так и процессы ремоделирования опухолевого микроокружения под влиянием лечения.

Диссертация Д. А. Сваровского посвящена характеристике циркулирующих внеклеточных везикул у больных аденомами и раком толстой кишки, а также поиску везикулярных показателей, ассоциированных с непосредственным ответом рака прямой кишки на терморadioхимиотерапию. Постановка этих задач соответствует актуальным направлениям трансляционной онкологии и определяет научную и практическую значимость выполненной работы. Исследование связано с задачами развития малоинвазивной диагностики и совершенствования оценки эффективности противоопухолевой терапии.

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

В работе проведена сравнительная оценка кандидатных маркеров циркулирующих внеклеточных везикул адипоцитарного происхождения у больных аденомами толстой кишки и раком ободочной кишки с различным метаболическим статусом. Применение последовательного удаления CD11b-позитивной фракции позволило уточнить возможности использования FABP4 для фенотипирования везикул, происходящих из жировой ткани. Проанализирована экспрессия MMP2, MMP9, TIMP1, HSP27, HSP60 и HSP90 в общем пуле CD9-позитивных и в FABP4-позитивных везикулах, установлены связи отдельных фенотипов с показателями липидного обмена.

Самостоятельный интерес представляют результаты динамического исследования состава внеклеточных везикул у больных раком прямой кишки на этапах лечения. Автором выявлены исходные различия ряда CD9- и FABP4-позитивных субпопуляций у пациентов с последующей полной регрессией и остаточной опухолью. Более высокая относительная экспрессия везикулярной микроРНК-506 была ассоциирована с полной регрессией опухоли. Эти результаты формируют основу для дальнейшего изучения жидкостных биомаркеров чувствительности к комбинированному лечению.

Достоверность и степень обоснованности научных положений, выводов и заключений

Исследование выполнено на нескольких последовательно сформированных выборках: 20 больных аденомами толстой кишки, 40 больных раком ободочной кишки с метаболическим синдромом либо метаболически здоровым ожирением, 10 больных раком ободочной кишки с нормальной массой тела и 40 больных средне- и нижеампулярным раком прямой кишки. Такое построение позволило решить задачи сравнительного фенотипирования внеклеточных везикул, изучить их связь с метаболическими показателями и сопоставить исходные характеристики с непосредственным ответом опухоли на лечение.

Методический комплекс включает последовательную ультрафильтрацию и ультрацентрифугирование, трансмиссионную электронную микроскопию, анализ траекторий наночастиц, высокочувствительную проточную цитофлуориметрию, иммунопреципитацию, Вестерн-блоттинг и количественную полимеразную цепную реакцию в реальном времени. Везикулярная природа выделенных частиц подтверждалась совокупностью морфологических, размерных и молекулярных критериев. Статистическая обработка соответствовала характеру данных и включала непараметрические

критерии, корреляционный, дискриминантный и регрессионный анализ, а также ROC-анализ.

Представленные результаты последовательно отражены в тексте, таблицах и рисунках. Выводы соответствуют цели и задачам исследования и опираются на полученные данные. Комплекс клинических, лабораторных и статистических методов обеспечивает обоснованность основных научных положений. Личный вклад автора заключается в планировании и выполнении исследования, формировании базы данных, анализе и интерпретации результатов, подготовке публикаций и формулировании основных положений диссертации.

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, в том числе 3 отечественных и 101 зарубежный. Структура диссертации логична и соответствует поставленным задачам.

Для изучения динамики состава циркулирующих внеклеточных везикул и поиска предикторов эффективности терморadioхимиотерапии в исследование включены 40 больных раком прямой кишки T2–4aN0–2M0. Пациенты получили дистанционную лучевую терапию до суммарной очаговой дозы 54 Гр на фоне радиосенсибилизации капецитабином и локальной гипертермией с последующей консолидирующей химиотерапией по схеме XELOX. Эффективность лечения оценивали комплексно по данным магнитно-резонансной томографии, эндоскопического и морфологического исследований. Полная регрессия установлена у 22 пациентов, остаточная опухоль — у 18 пациентов.

Рекомендации по использованию полученных результатов и выводов

Результаты исследования могут быть использованы при планировании дальнейших работ по везикулярным маркерам колоректальных неоплазий и ответа рака прямой кишки на лечение. Для оценки возможности клинического применения предложенных моделей необходимы их независимая валидация и стандартизация аналитического этапа. Методический подход к выделению адипоцитарной фракции может применяться в исследованиях взаимодействия жировой ткани, опухоли и внеклеточного матрикса.

Значимость для медицинской науки и практики полученных автором диссертации результатов

На основании клинических и везикулярных показателей предложена математическая модель прогнозирования непосредственного ответа рака прямой кишки на лечение. На исследованной выборке ее чувствительность составила 83,3 %, специфичность — 70,0 %, площадь под ROC-кривой — 0,77. Разработана также модель различения больных аденомами толстой кишки и раком ободочной кишки с чувствительностью 85,4 %, специфичностью 79,2 % и площадью под ROC-кривой 0,84. Полученные решающие правила имеют значение как основа для последующей клинической валидации и разработки дополнительных малоинвазивных диагностических и прогностических инструментов.

Практическая значимость диссертации определяется возможностью дополнения стандартного клинико-инструментального обследования анализом циркулирующих везикулярных показателей. После независимой проверки и стандартизации аналитического этапа такой подход может использоваться для уточнения вероятности полного ответа и персонализации наблюдения. Предложенный способ выделения адипоцитарной фракции представляет методический интерес для исследований взаимодействия жировой ткани, опухоли и внеклеточного матрикса.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, включая 6 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для опубликования основных результатов диссертаций, получен патент Российской Федерации. Материалы работы представлялись на научных мероприятиях. Публикации в достаточной степени отражают основные результаты и положения, выносимые на защиту.

Соответствие автореферата содержанию диссертационной работы

Автореферат отражает основное содержание диссертации, основные результаты исследования и положения, выносимые на защиту.

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, а именно изучены циркулирующие

внеклеточные везикулы адипоцитарного происхождения и определены показатели, ассоциированные с наличием колоректальной неоплазии и непосредственной эффективностью терморadioхимиотерапии рака прямой кишки, предложены математические модели для дальнейшей клинической проверки.

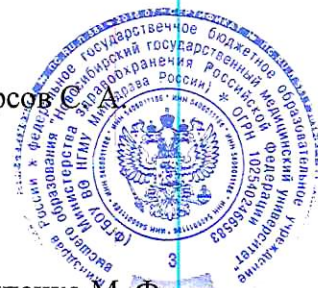
По актуальности, научной новизне, методическому уровню и значимости полученных результатов диссертационная работа соответствует требованиям пунктов 9–14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 в действующей редакции, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Сваровский Дмитрий Андреевич, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Официальный оппонент:

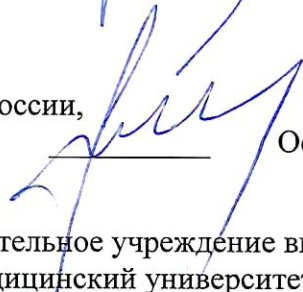
Заведующий кафедрой онкологии лечебного факультета
ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный врач Российской Федерации
«16 » сентября 2026 г.



Фурсов С. А.



Подпись д.м.н., профессора Фурсова С. А. заверяю
Ученый секретарь ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



Осипенко М. Ф.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52
Тел.: +7 (383) 222-32-04
E-mail: rector@ngmu.ru; сайт: <https://ngmu.ru/>