

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы на соискание ученой степени доктора медицинских наук Дунаева Павла Дмитриевича «Механизмы вторичной резистентности к таргетным препаратам в патогенезе гастроинтестинальных стромальных опухолей» по научной специальности 3.3.3. Патологическая физиология

Диссертационная работа Дунаева П.Д. посвящена изучению механизмов приобретенной резистентности клеток гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСО) к тирозинкиназным ингибиторам (иматинибу, сунитинибу, регорафенибу). Автором убедительно показано, что клетки ГИСО, резистентные к таргетным препаратам, характеризуются изменением активности тирозинкиназ. В частности, в опухолевых клетках автором была обнаружена повышенная активность FGFR- и VEGFR-сигнальных путей, за счет которых развивалась их пролиферация в условиях действия таргетных препаратов.

Полученные автором научные результаты имеют важное значение для патологической физиологии, поскольку сообщают новые данные о патогенезе ГИСО и могут быть использованы в учебном процессе для преподавания тем: «Патофизиология опухолевого роста», «Противоопухолевые лекарственные препараты». Результаты, представленные в диссертационном исследовании Дунаева П.Д. имеют значение для клинической онкологии, т.к. позволяют уточнить критерии прогноза и резистентности ГИСО к таргетным препаратам. В частности, автор предлагает исследовать в плазме крови пациентов с диссеминированными формами ГИСО концентрации фактора роста фибробластов 2 типа (FGF-2) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A). Высокие уровни FGF-2 и VEGF-A в плазме больных с ГИСО будут указывать на развитие резистентности опухолевых клеток к таргетному препарату первой линии – иматинибу, что потребует повторного молекулярно-генетического исследования опухолевого материала с целью коррекции таргетной терапии и назначения пациенту препаратов второй и третьей линии – сунитиниба и регорафениба. В качестве таргетной терапии иматиниб-резистентных ГИСО с отсутствием вторичных мутаций гена *KIT* и обнаруженными признаками активации FGFR-сигнального пути автор предлагает использовать комбинацию иматиниба с селективными ингибиторами FGFR-рецепторов (инфигратиниб).

Избранные автором методы исследования являются современными и соответствуют поставленным задачам. Особого внимания заслуживает метод ко-иммунопреципитации, с помощью которого исследовалась структурная и функциональная взаимосвязь между тирозинкиназными рецепторами c-KIT, FGFR, VEGFR.

Результаты диссертационного исследования Дунаева П.Д. многократно докладывались на различных научных конференциях и конгрессах, а также внедрены в учебную и научную работу ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», ФГБОУ ВО ПФА Минздрава России (г. Пермь), ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (г. Москва).

Изучив автореферат, считаю, что объём проведённых исследований достаточный, результаты достоверны, выводы логичны и обоснованы.

Автором опубликовано 28 печатных работ по специальности 3.3.3. Патологическая физиология. Среди них 15 статей в изданиях, рекомендованных ВАК, и входящих в международные базы цитирования (Scopus, Web of Science), в т.ч. 2 – в журналах ВАК (K1, K2) и 9 – в журналах Scopus и Web of Science (Q1, Q2), что полностью соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям.

Принципиальных замечаний к автореферату не имею.

Изложенные в автореферате данные позволяют оценить диссертацию Дунаева П.Д. «Механизмы вторичной резистентности к таргетным препаратам в патогенезе гастроинтестинальных стромальных опухолей» как законченную научно-квалификационную работу, посвящённую решению важной научной проблемы патологической физиологии – исследованию рецепторных тирозинкиназ, играющих ключевую роль в механизмах приобретенной резистентности клеток гастроинтестинальных стромальных опухолей к таргетным препаратам (иматинибу, сунитинибу, регорафенибу).

Диссертационная работа Дунаева П.Д. соответствует п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (актуальная редакция № 1382 от 16.10.2024 г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор, Павел Дмитриевич Дунаев, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Даю согласие на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных.

Доктор медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой физиологии человека
лечебного факультета Медицинского института
ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»
(научная специальность – 3.3.3. Патологическая физиология)

27.06.2025

Подпись Микуляк Н.И. заверяю:

Надежда Ивановна Микуляк

Учёный секретарь Ученого совета
ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»
кандидат технических наук, доцент

Дорофеева Ольга Станиславовна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пензенский государственный университет», 440026, г. Пенза, ул. Красная, 40, тел. +7 (8412) 66-60-01, e-mail: rector@pnzgu.ru <https://www.pnzgu.ru/>