

Отзыв

на автореферат диссертации Дунаева П.Д. «Механизмы вторичной резистентности к таргетным препаратам в патогенезе гастроинтестинальных стромальных опухолей» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. – Патологическая физиология

В настоящее время изучению патогенеза злокачественных новообразований посвящено большое количество статей отечественных и зарубежных авторов. Главным направлением научно-исследовательской работы являются механизмы резистентности опухолевых клеток к таргетным и химиопрепаратам. Раскрытие данных механизмов позволит разработать новые концепции лечения пациентов с диссеминированными формами злокачественных новообразований, под которыми понимаются неоперабельные, метастатические и рецидивирующие формы опухолей.

В связи с вышеизложенным, диссертационная работа Дунаева П.Д. обладает очевидной актуальностью, поскольку направлена на изучение механизмов резистентности гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСО) к таргетным препаратам – иматинибу, сунитинибу и регорафенибу, которые являются ингибиторами различных рецепторных и нерецепторных тирозинкиназ. Следует отметить, что частота встречаемости ГИСО составляет 3-4% от всех злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта. Типичной локализацией опухоли является желудок, тонкий и толстый кишечник. Средний возраст больных с ГИСО составляет 45-60 лет.

Научная новизна диссертации Дунаева П.Д. состоит в выявлении участия рецепторов фактора роста фибробластов FGFR1-2 и рецепторов фактора роста эндотелия сосудов VEGFR1-2 в развитии резистентности ГИСО к таргетным препаратам. Автором продемонстрировано, что лиганды FGF-2 (фактор роста фибробластов 2 типа) и VEGF-A (фактор роста эндотелия сосудов) связываясь, соответственно, с рецепторами FGFR1-2 и VEGFR1-2 на мембране клеток ГИСО запускают сигнальные каскады JAK-STAT, RAS-RAF-MAPK, PI3K-AKT-mTOR, обеспечивающие жизнеспособность, пролиферацию, миграцию опухолевых клеток и подавление программы их апоптоза. За счет FGFR- и VEGFR-сигналинга сохраняется жизнеспособность клеток ГИСО в присутствии иматиниба, сунитиниба и регорафениба, т.е. развивается вторичная резистентность клеток ГИСО к данным таргетным препаратам. Таким образом, в диссертации Дунаева П.Д. убедительно показано, что в основе вторичной (т.е. приобретённой) резистентности клеток ГИСО к таргетным препаратам лежит изменение киназной активности опухолевых клеток, что проявляется в виде снижения активности KIT-сигнального пути и активации FGFR- и VEGFR-сигнальных путей.

Полученные автором результаты не только вносят уточнения в патогенез ГИСО, но и имеют важную практическую значимость для врачей-онкологов, позволяя заподозрить признаки резистентности ГИСО к таргетной терапии иматинибом. Например, результаты Дунаева П.Д. свидетельствуют, что наличие в клетках ГИСО повышенной экспрессии маркеров FGFR-сигнального пути (FGF-2 лиганда, фосфорилированных и общих форм его рецепторов FGFR1-2 и адаптерного белка FRS-2) является предпосылкой для возможной активации VEGFR-сигнального пути в опухолевых клетках и основанием для назначения препаратов второй и третьей линии таргетной терапии – сунитиниба и регорафениба, ингибирующих VEGFR-сигнальный путь.

Диссертация Дунаева П.Д. выполнена с использованием четырех клеточных линий ГИСО, две из которых были получены непосредственно автором в процессе экспериментальной работы. Дунаевым П.Д. применялись современные методы исследования: иммуноблоттинг, ко-иммунопреципитация, проточная цитометрия, иммунофлуоресцентная микроскопия, полимеразная цепная реакция в режиме реального времени, секвенирование по Сэнгеру, иммуноферментный анализ, нокдаун *KIT* в клетках ГИСО с использованием короткой интерферирующей РНК. Учитывая объем проделанной работы, применяемое оборудование и методические подходы, достоверность полученных автором результатов не вызывает сомнений.

По теме диссертации автором опубликовано достаточное количество печатных работ для соискания ученой степени доктора медицинских наук: 15 статей в изданиях, рекомендованных ВАК и входящих в базы Scopus/Web of Science, включая 2 – в журналах ВАК К1/К2 и 9 – в журналах Scopus/Web of Science Q1, Q2.

Автореферат диссертации оформлен согласно требованиям ГОСТ, содержит традиционные разделы и написан понятным литературным языком. Рисунки и таблицы, выполненные автором, дополняют содержащиеся в тексте научные положения и выводы, облегчая их трактовку. Замечаний к автореферату нет.

Ознакомившись с содержанием автореферата, считаю, что, диссертационное исследование Дунаева П.Д. на тему: «Механизмы вторичной резистентности к таргетным препаратам в патогенезе гастроинтестинальных стромальных опухолей» является законченной научно-квалификационной работой. Автором получены научные результаты, свидетельствующие о важной роли FGFR- и VEGFR-сигнальных путей в механизмах приобретённой резистентности гастроинтестинальных стромальных опухолей к ингибиторам тирозинкиназ (иматинибу, сунитинибу и регорафенибу), что имеет существенное значение для патологической физиологии. На основании актуальности, научной новизны и практической значимости выполненной экспериментальной работы считаю, что представленная диссертация полностью 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, достоин присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. – Патологическая физиология.

Выражаю согласие на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных, необходимых для работы диссертационного совета 21.2.012.02.

Заведующий кафедрой
патологической физиологии и
иммунологии ФГБОУ ВО ИГМА
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



Брындина Ирина Георгиевна

« 18 » сентября 2025 г.

Подпись д.м.н., профессора Брындиной И.Г. «заверяю».

Ученый секретарь Ученого совета
ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава
России, доктор медицинских наук,
доцент

Лукина Светлана Александровна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

426034, Удмуртская Республика, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281

Тел: +7 (3412) 52-62-01, +7 (3412) 65-82-68; rector@igma.udm.ru, ur@igma.udm.ru

<https://www.igma.ru/>