

## ОТЗЫВ

официального оппонента Козлова Вадима Викторовича, кандидата медицинских наук, заведующего онкологического отделения №3 ГБУЗ Новосибирского областного клинического онкологического диспансера на диссертацию Диковской Марии Андреевны «Эндогенные ингибиторы цистеиновых протеаз в сыворотке крови и биологических жидкостях глаза при злокачественных и доброкачественных новообразованиях», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.01.04 – биохимия

**Актуальность проблемы исследования.** Диссертационная работа Диковской М.А. посвящена актуальной проблеме диагностике увеальной меланомы и поиска новых маркеров этой сложной патологии. Удельный вес увеальной меланомы в структуре первичных внутриглазных новообразований органа зрения составляет 80-90%. Ежегодная заболеваемость увеальной меланомой в мире составляет от 4-6 до 10-12 человек на 1 млн. населения. Сложность ранней диагностики увеальной меланомы связана с наличием большого количества заболеваний, имитирующих ее. Дифференциальная диагностика проводится с более чем тридцатью патологическими состояниями, в том числе с внутриглазными опухолями. Сложность диагностики увеальной меланомы так же связаны с невозможностью в большинстве случаев проведения биопсии новообразования.

Ни один клинический симптом и результат инструментального исследования с применением современных высокотехнологичных методов диагностики не позволяют однозначно свидетельствовать об УМ, в связи с этим, постоянно ведется поиск новых дифференциально-диагностических и прогностических маркеров этой патологии.

В этом отношении особый интерес представляют накопленные к настоящему времени данные об изменении баланса между экспрессией протеаз и их ингибиторов, сопутствующего развитию неопластического процесса разного гистогенеза. Патологическая секреция протеолитических ферментов при новообразованиях сопровождается повышенным расходом

эндогенных ингибиторов и приводит к нарушению соотношения протеазы/ингибиторы протеаз. Поэтому в дифференциальной диагностике увеальной меланомы и доброкачественных внутриглазных образований актуально исследование эндогенных ингибиторов цистеиновых протеаз цистатина С и цистатина SN в сыворотки крови в биологических жидкостях глаза.

### **Достоверность и новизна основных выводов диссертации.**

Научная новизна:

В диссертационной работе Диковской М.А. многие результаты получены впервые. Впервые определена концентрация цистатинов С и SN в слезе, внутриглазной жидкости и сыворотки крови при внутриглазных новообразованиях и произведена сравнительная характеристика с уровнем этих маркеров у здоровых людей. Было показано, что уровень исследуемых маркеров был максимален в сыворотке крови и минимален в слезе во всех группах. Также показано, что концентрация цистатинов С достоверно повышена в сыворотке крови и слезе у пациентов с увеальной меланомой в сравнении с контрольной группой. Впервые у пациентов с увеальной меланомой в биологических жидкостях глаза и сыворотке крови обнаружены реципрокные отношения между ингибиторами эндогенных цистеиновых протеаз: повышение концентрации цистатина С и снижение концентрации цистатина SN, при этом коэффициент реципрокного соотношения исследуемых цистатинов достоверно выше у пациентов с увеальной меланомой по сравнению со здоровыми лицами.

Достоверность полученных автором результатов не вызывает сомнения. В работе использовались современные биохимические методы позволяющие получить новые данные о концентрации цистатинов у больных с новообразованиями глаза. Для клинической оценки больных применялись современные ультразвуковые методы диагностики с дуплексным сканированием, рентгенологические методы, которые позволяют установить

патологические изменения в глазном яблоке. Все проведенные в диссертационном исследовании эксперименты содержали необходимые контроли.

Для оценки достоверности результатов автором используются современные статистические методы.

### **Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов.**

Диссертационная работа Диковской М.А., направленная на изучение роли эндогенных ингибиторов цистеиновых протеаз в диагностике увеальной меланомы, представляет интерес для фундаментальной науки и клинической онкологии. Полученные результаты, несомненно, приносят новые знания о биохимических основах онкогенеза в развитие новообразований глаза, которые могут быть использованы для дифференциальной диагностики между доброкачественными и злокачественными опухолями глаза. Исследование эндогенных ингибиторов протеаз перспективно для создания новых противоопухолевых препаратов.

### **Общая оценка работы.**

Диссертационная работа написана в традиционном стиле, изложена на 118 страницах компьютерного текста и состоит из введения, четырех глав, выводов, списка используемой литературы, который включает 206 источников, из них 61 отечественных и 145 иностранных работ, иллюстрирована 28 рисунками и 14 таблицами.

Обзор литературы состоит из 3-х глав. В первой главе даны общие представления о участии эндогенных ингибиторов протеаз в физиологических процессах. Вторая посвящена роли цистатинов при злокачественных заболеваниях. Наконец, третья глава посвящена представлениям о злокачественных заболеваниях сосудистой оболочки глаза.

