

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации кандидата медицинских наук Мамедова Ульви Рафаэль оглы на тему: «Инсулиноподобные факторы роста и маркеры опухолевой прогрессии в диагностике и прогнозе раннего рецидива рака молочной железы», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Рак молочной железы является одной из актуальнейших проблем клинической онкологии. Повсеместный рост показателей заболеваемости женского населения этой патологией, отсутствие надежных методов профилактики и ранней диагностики, первое место в структуре смертности женщин от злокачественных новообразований – вот важнейшие факторы, определяющие актуальность и клиническую значимость проблемы рака молочной железы в России и мире.

Активно продолжается поиск маркеров и молекулярных мишеней для целенаправленной терапии и оценки прогноза, как в случаях первичной диагностики рака, так и раннего рецидива болезни. Во многих клинических случаях возникают довольно серьезные затруднения в объективной оценке метастатического потенциала и других признаков биологической агрессивности опухоли, особенно на начальных стадиях ее развития, прогноза и выбора оптимального лечения.

Научный поиск новых направлений в ранней диагностике первичных и рецидивных опухолей молочной железы, а также выбор, на основании полученных данных, эффективных методов лечения - связан в настоящее время с определением роли различных белков и сигнальных путей, имеющих отношение к регуляции потенциала злокачественности трансформированных клеток, которые с участием организма больного в конечном итоге и формируют клиническое течение опухолевого процесса и прогноз. Особенно актуальной в свете представленных воззрений является разработка ранней диагностики рецидивов злокачественных опухолей ранних стадий после радикального лечения.

Среди биохимических систем, влияющих на возникновение, развитие и прогрессию злокачественной опухоли, особое место занимает система инсулиноподобных факторов роста (система-IGF), ключевыми представителями которой являются лиганды (IGF-I, IGF-II), рецепторы и 6 типов IGF-связывающих белков сыворотки крови (IGFBP). Система IGF влияет на формирование злокачественного фенотипа новообразования путем воздействия на клеточный цикл, тормозит апоптоз и активирует процессы неоангиогенеза. Также

имеются сведения о влиянии системы IGF на деградацию внеклеточного матрикса и, тем самым, на усиление процессов инвазии и метастазирования в результате стимуляции продукции матриксных металлопротеиназ.

Становится очевидным, что диссертация к.м.н. Мамедова Ульви Рафаэль-оглы на тему: «Инсулиноподобные факторы роста и маркеры опухолевой прогрессии в диагностике и прогнозе раннего рецидива рака молочной железы», посвящена **актуальной научной проблеме** клинической онкологии - раку молочной железы и направлена на разработку новой системы улучшенного прогнозирования раннего рецидива у больных раком молочной железы T1-2N0M0 стадий путем использования базы знаний системы инсулиноподобных факторов роста, и их связей с тканевыми и сывороточными молекулярно-биологическими маркерами опухолевой прогрессии при раке молочной железы. **Новым** в рассматриваемом диссертационном исследовании явилось использование для анализа широкого комплекса сывороточных молекулярно-биологических маркеров: системы инсулиноподобных факторов роста (IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-3), MMP-2, IL-6 и sFas у больных раком молочной железы. Впервые обнаружено достоверное снижение содержания IGF-I в сыворотке крови больных раком молочной железы T1-2N0M0 по сравнению со здоровыми женщинами и сывороточный IGF-II у больных раком молочной железы T1-2N0M0 стадий достоверно выше, чем у здоровых женщин; впервые убедительно доказано, что содержание сывороточного IGFBP-1 и IGFBP-3 у больных раком молочной железы T1-2N0M0 стадий достоверно выше, чем у здоровых женщин; впервые установлено достоверно более высокое содержание uPA в опухоли по сравнению с неизменной тканью молочной железы при T2N0M0 стадии, чем при T1N0M0; впервые выявлено, что содержание сывороточного MMP-2 у больных раком молочной железы T1-2N0M0 стадий не отличалось от такового показателя у здоровых женщин, было достоверно выше при T2N0M0 стадии по сравнению с T1N0M0, у пациенток с PЭ-, PП- и Her2-neu+ опухолями, и достоверно ниже при «люминальном А» подтипе рака молочной железы. **Научно-практическая значимость** проведенного диссертационного исследования заключается в разработке, как оптимального комплекса лабораторных маркеров, которые отражают не только агрессивный биологический потенциал опухоли, но и дают возможность прогнозировать ранний рецидив заболевания у больных раком молочной железы T1-2N0M0 стадий, так и в выделении пороговых уровней маркеров - как независимых факторов, определяющих время и частоту обнаружения раннего рецидива опухоли у больных раком молочной железы T1-2N0M0 стадий: в сыворотке крови - IGF-I $\geq 3,0$ мкг/мл; IGF-II $\geq 3,0$ мкг/мл; MMP-2 – 60,0 нг/мл; IL-6 – 2,4 нг/мл; в ткани опухоли - uPA – 2,8 нг/мг белка; MMP-2 – 40 нг/мг белка.

Полученные лабораторные данные имеют непосредственное практическое значение, так как позволяют оптимизировать диагностический алгоритм и прогнозировать ранний рецидив заболевания у больных раком молочной железы T1-2N0M0 стадий, с целью выбора оптимальной лечебной тактики.

В основу проведенного исследования были положены клинические материалы, полученные от 293 больных раком молочной железы с T1N0M0 и T2N0M0 стадиями, находившихся на лечении с 2004 по 2014 гг. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Диссертантом был проведен клинический анализ комплексного исследования биологических маркеров системы инсулиноподобных факторов роста (IGF-I, IGF-II), их транспортных белков (IGFBP-1, IGFBP-3) в сыворотке крови больных раком молочной железы T1-2N0M0 стадий и определена их роль в диагностике рака молочной железы и при раннем выявлении рецидива заболевания. Изучена связь маркеров системы-IGF (IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-3) с ключевыми клиническими (стадия заболевания) и морфологическими (гистологический вариант рака, степень дифференцировки опухоли, биологические подтипы рака молочной железы) факторами прогноза. Сопоставлены показатели активатора плазминогена урокиназного типа (uPA) в опухоли и неизменной ткани молочной железы у больных раком молочной железы T1-2N0M0 стадий. Исследована клиническая значимость провоспалительного цитокина IL-6 и ингибитора апоптоза sFas в сыворотке крови больных раком молочной железы T1-2N0M0 стадий, установлена их связь с биологическими маркерами системы-IGF, ключевыми морфологическими, биологическими характеристиками опухоли и выявлена их роль в диагностике и возможности прогнозирования раннего рецидива болезни. Проведен многофакторный анализ клинико-морфологических и биохимических данных, корреляционных взаимосвязей уровней исследованных сывороточных и тканевых биологических маркеров (IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-3, uPA, MMP-2, IL-6, sFas, PЭ, PП, Her2-neu, Ki-67) у больных раком молочной железы T1-2N0M0 стадий.

В результате проведенного исследования диссертантом было установлено, что рак молочной железы T1-2N0M0 стадий представляет собой гетерогенное заболевание с биологическими особенностями, диагностируется у 38,7% женщин в возрасте от 45 до 55 лет в T1N0M0 стадии и у 32,5% в возрасте от 60 до 70 лет во T2N0M0 стадии, с преобладанием умеренно и низкодифференцированных опухолей (81,6%) с протоковым инфильтративным гистологическим строением (43,8%). Содержание IGF-I у больных раком молочной железы значительно ниже, чем у здоровых женщин ($154 \pm 60,2$ нг/мл и $199 \pm 65,4$ нг/мл, соответственно $p=0,00013$), а содержание IGF-II – значительно выше ($2,3 \pm 0,6$

мкг/мл и $1,5 \pm 0,3$ мкг/мл, соответственно, $p < 0,0001$). Кроме того, уровень IGF-I значимо выше ($180 \pm 56,2$ нг/мл), а IGF-II – значимо ниже ($2,2 \pm 0,6$ мкг/мл) при прогностически благоприятном «люминальном А» раке, чем при других биологических типах рака молочной железы ($p < 0,05$). Взаимосвязи уровней данных маркеров со стадией заболевания, степенью дифференцировки и гистологическим строением опухоли не обнаружено. Уровни IGFBP-1 в сыворотке крови больных раком молочной железы высокочислозначимо повышены по сравнению с контролем ($49,4 \pm 32,7$ против $13,7 \pm 17,1$ нг/мл соответственно, $p < 0,0001$), как и IGFBP-3 ($6,3 \pm 1,8$ против $4,3 \pm 1,5$ мкг/мл соответственно, $p < 0,0001$), не связаны со стадией заболевания, гистологическим строением и рецепторным статусом опухоли по РЭ и РП, оба маркера значимо ниже при «люминальном А» раке (IGFBP-1 $44,0 \pm 33,7$ нг/мл, $p = 0,005$ и IGFBP-3 $6,1 \pm 1,8$ мкг/мл, $p < 0,05$), чем при других биологических типах рака молочной железы, при этом высокое содержание IGFBP-1 выявлено у пациенток с Her2-neu-положительными опухолями, а IGFBP-3 - при низкой степени их дифференцировки. При 95% доверительном интервале показателя IGF-II, равном 2,0 мкг/мл, в контроле маркер обладает высокими показателями чувствительности (76,7%) и специфичности (94,1%) в диагностике рака молочной железы - в отличие от IGF-I, IGFBP-1 и IGFBP-3, которые не могут быть использованы в качестве диагностического теста при выявлении рака молочной железы T1-2N0M0 стадий. Содержание MMP-2 в сыворотке крови больных раком молочной железы T1-2N0M0 стадий не отличается от показателей контрольной группы ($224 \pm 7,6$ нг/мл). Уровень маркера зависит от распространенности опухолевого процесса и значимо выше при T2N0M0 ($258 \pm 5,1$ нг/мл), чем при T1N0M0 стадии ($216 \pm 5,3$ нг/мл, $p < 0,0001$). Кроме того, уровень MMP-2 повышен в сыворотке крови больных HER2-положительным ($273 \pm 15,1$ нг/мл) и снижен при «люминальным А» биологическом типе рака молочной железы ($214 \pm 5,4$ нг/мл). Значение сывороточного MMP-2 ≥ 240 нг/мл показало высокую специфичность (91,6%) и чувствительность (90,9%) маркера в предсказании раннего рецидива у больных раком молочной железы T1-2N0M0 стадий. Содержание MMP-2 в опухолях больных раком молочной железы ($54,3 \pm 2,1$ нг/мг белка) значимо выше, чем в неизменной ткани молочной железы ($47,8 \pm 1,4$ нг/мг белка, $p = 0,0001$), при T2N0M0 ($60,7 \pm 2,6$ нг/мг белка), чем при T1N0M0 стадии ($40,5 \pm 2,8$ нг/мг белка, $p < 0,0001$). Наиболее высокое содержание MMP-2 обнаружено в ткани протокового рака ($61,6 \pm 3,1$ нг/мг белка) и в HER2-положительных опухолях ($76,7 \pm 6,6$ нг/мг белка), тогда как в ткани «люминального А» рака молочной железы уровень данного маркера значимо снижен ($36,6 \pm 3,2$ нг/мг белка, $p = 0,0001$). Уровни MMP-2 в опухоли и сыворотке крови связаны тесной корреляционной зависимостью. Содержание uPA значимо выше в опухолях больных раком молочной

железы T1-2N0M0 стадий (1,6±0,1 нг/мг белка) по сравнению с неизменной тканью молочной железы (0,8–0,1 нг/мг белка, $p=0,0001$), не зависит от биологического типа рака, значимо выше при T2N0M0 стадии (1,8–0,2 нг/мг белка), чем при T1N0M0 (1,8–0,1 нг/мг белка, $p=0,035$), зависит от степени злокачественности опухоли и максимально при низкой степени дифференцировки опухоли (2,3–0,1 нг/мг белка). Наиболее низкая медиана маркера выявлена в «люминальном А» раке (1,1 нг/мг белка), а наибольшая - в HER2-положительном и «тройном негативном» раке молочной железы (2,3 нг/мг белка). Содержание IL-6 значимо выше в сыворотке крови больных раком молочной железы T1-2N0M0 стадий (2,0±0,1 нг/мл) по сравнению с неизменной тканью молочной железы (1,0–0,1 нг/мл, $p=0,0001$), и значимо повышалась при T2N0M0 по сравнению с T1N0M0 (2,2–0,2 и 1,5–0,1 нг/мл, $p=0,02$), была значимо большей при G-3 (2,5–0,4 нг/мл), не зависела от подтипа опухоли. Содержание sFas значимо выше в сыворотке крови больных раком молочной железы T1-2N0M0 стадий (1,7–0,2 нг/мл) по сравнению с неизменной тканью молочной железы (0,7–0,1 нг/мл, $p=0,0001$), была значимо большей при G-3 (2,6–0,5 нг/мл), не зависела от подтипа опухоли. Исходные концентрации IGF-I и IGF-II, IGFBP-3, MMP-2 и sFas в сыворотке крови, а также содержание uPA и MMP-2 в ткани опухоли больных раком молочной железы T1-2N0M0 стадий, у которых возник рецидив заболевания в первые 3 года после начала лечения, значимо выше, чем у пациенток, не имевших рецидива в эти сроки наблюдения. Определены пороговые уровни исследованных маркеров как независимые неблагоприятные факторы прогноза, влияющие на время и частоту выявления раннего рецидива опухоли у больных раком молочной железы T1-2N0M0 стадий: в сыворотке крови - уровни IGF-I $\geq 3,0$ мкг/мл; IGF-II $\geq 3,0$ мкг/мл; MMP-2 ≥ 60 нг/мл; IL-6 $\geq 2,4$ нг/мл; sFas $\geq 2,0$ нг/мл; в ткани опухоли прогностически значимыми неблагоприятными факторами являются уровни uPA $\geq 2,8$ нг/мг белка и MMP-2 ≥ 40 нг/мг белка. Исследование маркеров пролиферативной и инвазивной активности в сыворотке крови и опухолях больных раком молочной железы T1-2N0M0 стадий наряду со стадией и биологическим подтипом опухоли может быть использовано для предсказания возможности наступления раннего рецидива заболевания и уточнения тактики лечения. Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости высокозначимо снижались при одновременном выявлении у пациенток трех и более маркеров с неблагоприятными их уровнями в сыворотке крови (с $88,9\pm 10,5\%$ до $12,2\pm 6,4\%$).

По материалам диссертации автором опубликовано 30 научных работ, в том числе 15 в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве образования Российской Федерации.

Замечаний к автореферату нет.

Заключение:

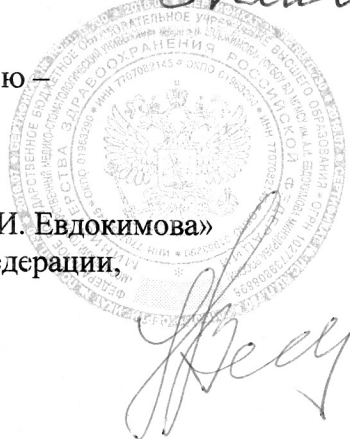
По актуальности, научной новизне, объему и уровню проведенных исследований, значению полученных научно-практических результатов диссертационная работа кандидата медицинских наук Мамедова Ульви Рафаэль - оглы на тему: «Инсулиноподобные факторы роста и маркеры опухолевой прогрессии в диагностике и прогнозе раннего рецидива рака молочной железы», является законченной самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, отвечающей требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» N842 от 24 сентября 2013 года (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года N335 и от 2 августа 2016 года N748), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Заведующий кафедрой онкологии
Факультета дополнительного
профессионального образования
ФГБОУ ВО «Московский государственный
медико-стоматологический университет им. А. И.Евдокимова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
заслуженный деятель науки,
доктор медицинских наук, профессор


В. Ю. Сельчук

Подпись профессора Сельчука В.Ю. заверяю —

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО «Московский государственный
медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
заслуженный врач России,
доктор медицинских наук, профессор


Ю. А. Васюк
16/9 - 19

Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1
Тел. +7(903)-720-4102
E-mail: selvu@mail.ru

Отзыв на автореферат

диссертационной работы Мамедова Ульви Рафаэль оглы на тему «Инсулиноподобные факторы роста и маркеры опухолевой прогрессии в диагностике и прогнозе раннего рецидива рака молочной железы», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология

Диссертационная работа Мамедова Ульви Рафаэль оглы посвящена актуальной проблеме современной развивающейся онкологии.

В диссертации на большом клиническом материале дана оценка комплекса биологических маркеров, включая основные показатели системы-IGF, а именно, лиганды (IGF-I, IGF-II) и связывающие их белки в сыворотке крови (IGFBP-1, IGFBP-3), маркеры инвазии (ММР-2, uPA), пролиферативной активности (Ki-67), гормональной (РЭ, РП) и лекарственной чувствительности (Her-2) опухоли в диагностике и предсказании раннего (в первые 3 года от начала лечения) рецидива заболевания. Лабораторные данные полученные в данном исследовании имеют непосредственное практическое значение так как позволяют оптимизировать диагностический алгоритм и прогнозировать ранний рецидив заболевания у больных РМЖ T1-2N0M0 стадий. Дана оценка показателей безрецидивной выживаемости больных раком молочной железы начальных стадий с учетом клинико-морфологических факторов и уровня биохимических маркеров. Материал имеет сверхвысокую научную ценность, не только из-за большой выборки пациенток (293 больных), но также и благодаря длительному 10-летнему периоду наблюдения за ними. Данные результаты являются новыми и крайне интересными и, безусловно, найдут широкое применение в онкологической практике.

Структура диссертации Мамедова У.Р. представлена введением, шестью главами, выводами, практическими рекомендациями, содержит 87 отечественных и 303 иностранных источников литературы.

Работа изложена на 254 страницах печатного текста, иллюстрирована 78 таблицами и 42 рисунками. В доступной нам литературе

мы не встретили работы подобного рода, так широко раскрывающей данную проблему. Необходимо отметить и значительный личный вклад автора в проведенном научном исследовании. Автореферат диссертационной работы написан хорошим литературным языком, и полно иллюстрирован 48 таблицами и 4 рисунками. Автором опубликовано 15 печатных работ по теме диссертации в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ. Выводы полностью соответствуют поставленным задачам и отображают цель работы.

Таким образом, автореферат Мамедова У.Р. полностью отражает содержание и основные результаты диссертации, которая полностью соответствует п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного правительством Российской Федерации от 24.09.13 года № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 335 и от 02 августа 2016 года № 748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 онкология.

Заведующий кафедрой онкологии ФДПО
ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России,

Доктор медицинских наук, профессор,
Заслуженный врач России



Хайленко В.А.

14.08.19

Подпись проф. Хайленко В.А. заверяю
Ученый секретарь ФГБОУ ВО
«РНИМУ им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России

Доктор медицинских наук, доцент



Милушкина О.Ю.

Адрес: 117997, г.Москва, ул.Островитянова, д.1

E- mail: rsmu@rsmu.ru

Отзыв на автореферат

диссертационной работы Мамедова Ульви Рафаэль оглы на тему «Инсулиноподобные факторы роста и маркеры опухолевой прогрессии в диагностике и прогнозе раннего рецидива рака молочной железы», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология

Проблема рака молочной железы в мире и России крайне актуальна. Рак молочной железы – наиболее распространенная и агрессивная болезнь, с не всегда понятным биологическим метастатическим потенциалом. Заболеваемость рака молочной железы в России неуклонно растет. Продолжается поиск мишеней целенаправленной терапии и маркеров для оценки прогноза раннего рецидива болезни. В ряде случаев, довольно сложно оценить метастатический потенциал и биологическую агрессивность начальных форм рака молочной железы, а следовательно, его прогноз и, соответственно, выбор наиболее эффективного лечения.

Диссертационная работа Мамедова У. Р., состоит в том, что автором впервые на обширном клиническом материале исследован комплекс сывороточных маркеров системы инсулиноподобных факторов роста (IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-3), а также матриксная металлопротеаза 2 типа (ММП-2) и ИЛ-6, а также маркеров в опухолевой ткани uPA, ММП-2 у женщин раком молочной железы I-IIА стадиями, в сравнении с соответствующими показателями у здоровых женщин. Впервые на основании анализа отдаленных результатов лечения (период наблюдения 10 лет) определены пороговые уровни тканевых и сывороточных маркеров, которые характеризуют способность опухоли к прогрессии и являются независимыми факторами, определяющими время и частоту обнаружения раннего рецидива. Указанные маркеры могут быть использованы для независимого прогнозирования рецидива и корректировки плана лечения пациенток со стадиями I-IIА рака молочной железы. Данные результаты являются новыми и крайне интересными и, безусловно, найдут широкое применение в онкологической практике. Структура диссертации Мамедова У.Р. представлена введением, шестью главами, выводами, практическими рекомендациями, содержит 87 отечественных и 303 иностранных источников литературы. Работа изложена на 254 страницах печатного текста, иллюстрирована 78 таблицами и 42 рисунками. В доступной нам литературе мы не встретили работы подобного рода, так широко раскрывающей данную проблему. Необходимо отметить и значительный личный вклад автора в проведенном научном исследовании. Автореферат диссертационной работы написан хорошим литературным языком, и полно иллюстрирован 48 таблицами и 4 рисунками. Автором опубликовано 15

печатных работ по теме диссертации в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ. Выводы полностью соответствуют поставленным задачам и отображают цель работы.

Таким образом, автореферат Мамедова У.Р. полностью отражает содержание и основные результаты диссертации, которая полностью соответствует п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного правительством Российской Федерации от 24.09.13 года № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 335 и от 02 августа 2016 года № 748); предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 онкология.

Заведующий отделением герниологии
и пластической хирургии ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский центр хирургии
им. А.В. Вишневского» Минздрава России,
доктор медицинских наук по специальности
14.01.17 – “хирургия”,
доктор медицинских наук

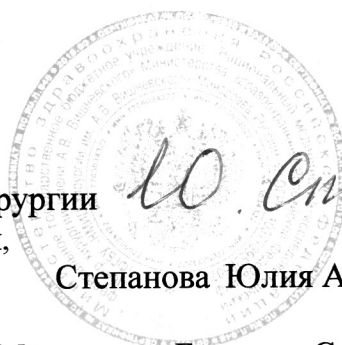
Гогия Бадри Шотаевич

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д.27
Тел. Раб. + 7 (499) 236-22-24
E-mail: gogia@ixv.ru

Подпись доктора медицинских наук
Гогия Бадри Шотаевича

“ЗАВЕРЯЮ”

Ученый секретарь ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский центр хирургии
им. А.В. Вишневского» Минздрава России,
доктор медицинских наук



Степанова Юлия Александровна

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д.27
Тел. Раб. + 7 (499) 236-60-94
Сайт: www.vishnevskogov.ru

05 октября

2019 г.

Отзыв на автореферат

диссертационной работы Мамедова Ульви Рафаэль оглы на тему «Инсулиноподобные факторы роста и маркеры опухолевой прогрессии в диагностике и прогнозе раннего рецидива рака молочной железы», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология

Роль инсулиноподобных факторов роста в настоящее время интенсивно изучается при раке молочной железы. В ряде исследований при начальных стадиях, если уровень этих белков превышал определенные пороговые значения, была продемонстрирована их значимость в оценке рисков прогрессирования. В связи с этим, их определение может способствовать выявлению группы повышенного риска рецидива заболевания и, соответственно, влиять на выбор тактики адъювантной терапии.

С этой точки зрения диссертационная работа Мамедова Ульви Рафаэль оглы представляется актуальной, имеющей не только научную, но и потенциально прикладную ценность.

На большом клиническом материале дана оценка комплексу биологических маркеров, включая основные показатели системы-IGF, а именно, лиганды (IGF-I, IGF-II) и связывающие их белки в сыворотке крови (IGFBP-1, IGFBP-3), маркеры инвазии (MMP-2, uPA), пролиферативной активности (Ki-67), гормональной (РЭ, РП) и лекарственной чувствительности (Her-2) опухоли в диагностике и предсказании раннего (в первые 3 года от начала лечения) рецидива заболевания. Лабораторные данные, полученные в данном исследовании имеют непосредственное практическое значение так как позволяют оптимизировать диагностический алгоритм и прогнозировать ранний рецидив заболевания у больных РМЖ T1-2N0M0 стадий.

Полученные результаты являются новыми и крайне интересными и, безусловно, найдут широкое применение в онкологической практике. Структура диссертации Мамедова У.Р. представлена введением, шестью главами,

выводами, практическими рекомендациями, содержит 87 отечественных и 303 иностранных источников литературы. Работа изложена на 254 страницах печатного текста, иллюстрирована 78 таблицами и 42 рисунками.

Необходимо отметить и значительный личный вклад автора в проведенном научном исследовании. Автореферат диссертационной работы написан хорошим литературным языком, и полно иллюстрирован 48 таблицами и 4 рисунками. Автором опубликовано 15 печатных работ по теме диссертации в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ. Выводы полностью соответствуют поставленным задачам и отображают цель работы.

Таким образом, автореферат Мамедова У.Р. полностью отражает содержание и основные результаты диссертации, которая полностью соответствует п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного правительством Российской Федерации от 24.09.13 года № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 335 и от 02 августа 2016 года № 748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 онкология.

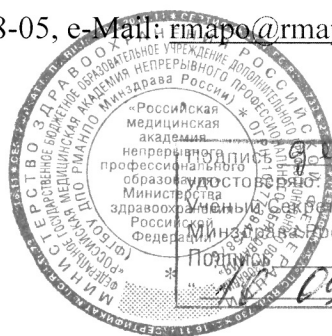
Профессор кафедры онкологии и паллиативной
медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО

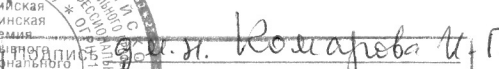
Минздрава России, д.м.н.


 Комаров И.Г.

Адрес: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1 Телефон: +7 (499) 252-21-04

Факс: +7 (499) 254-98-05, e-Mail: rmapo@rmapo.ru, <http://www.rmapo.ru/>




И.Г. Комаров
Заведующий кафедрой онкологии и паллиативной
медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО
Министерства
здравоохранения
Российской
Федерации
Подпись
20.09.16 г.

 А.А. Равзенко