

## ОТЗЫВ

члена диссертационного совета члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Е.Н. Имянитова на диссертацию До Нгок Хоп на тему: «Экспрессия кисспептинов в опухолях легких: диагностическое и прогностическое значение», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по научной специальности

### 3.3.2. Патологическая анатомия.

#### **Актуальность диссертационного исследования.**

Рак легкого (РЛ) – наиболее распространенное в мировой популяции злокачественное новообразование. С начала XX века заболеваемость РЛ выросла в несколько десятков раз, и особенно выражен ее рост в индустриально развитых странах, где в структуре онкологической заболеваемости РЛ занимает первое место.

Рак легкого, который характеризуется достаточно скрытым течением и ранним появлением метастазов, часто диагностируется случайно или на поздней стадии, у большинства пациентов только после детального медицинского осмотра. В настоящее время у большинства больных (60-80%) с вновь выявленным РЛ в России заболевание диагностируется на III-IV стадии. Из-за плохого прогноза профилактика и ранняя диагностика рака легких имеют решающее значение для улучшения результатов лечения пациентов.

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование является современным информативным методом, который позволяет дифференцировать различные типы опухолей, верифицировать первично-множественные поражения, степень распространения и оценивать показатели опухолевой прогрессии и прогноза.

Современные программы диагностики и лечения онкологических больных обязательно включают в себя ИГХ исследования, в ходе которых проводится определение экспрессии биомолекул - потенциальных маркеров опухолевого роста. По данным литературы значимыми маркерами для первичной диагностики опухолей легких являются СК20, TTF-1, хромогранин А, синаптофизин, p63, СК5/6 и кисспептин.

В последнее время внимание исследователей привлекли белки – кисспептины (КР), которые экспрессируются в тканях при активации гена KISS-1. Кисспептины и их рецептор (KISS1R) играют важную роль во многих физиологических процессах, участвуя в регуляции функций репродуктивной системы, сосудистой системы, органов дыхания, интегрального метаболизма и других процессов жизнедеятельности.

Подавление экспрессии KISS1 описано при прогрессировании карцином легкого и их метастазировании. Однако, пока кисспептинам и их роли в патологии дыхательной системы (в частности, опухолей легких) посвящено недостаточное количество работ.

Таким образом, учитывая вышеизложенное диссертационное исследование До Нгюк Хоп, целью которого явилось определение диагностического и прогностического значения кисспептинов по отношению к карциномам легких различной степени дифференцировки, является актуальным и своевременным.

#### **Оценка научной новизны исследования.**

Автору диссертационного исследования удалось установить корреляции между степенью дифференцировки опухолей, полом, возрастом пациентов и вторичными изменениями в новообразованиях.

Впервые определена взаимосвязь между метастазированием и относительной площадью экспрессии кисспептина-1 в злокачественных опухолях легких. Оценка вторичных изменений, сопровождающих канцерогенез, показала, что иерархия их по сравнению с экспрессией кисспептина формировалась следующим образом: на первом месте было воспаление, на втором некроз и на третьем кровоизлияния.

Автором подтверждено, что вторичные изменения (воспаление, кровоизлияние и некроз) встречаются статистически значимо чаще при лимфо-васкулярной инвазии. Анализ лимфо-васкулярной инвазии, как предшественника метастазирования, позволил выявить связь с вторичными изменениями, сопровождающими канцерогенез.

До Нгюк Хоп впервые выявил корреляции между уровнем экспрессии кисспептина-1 и ассоциированных с ним сигнальных молекул – кальдесмона и матриксной металлопротеиназы типа 4 (ММП-4) в карциномах легких. Им установлены корреляции между экспрессией кисспептина-1, кальдесмона и ММП-4 в опухолях и степенью их дифференцировки. Также определена связь между метастазированием и экспрессией кисспептина, кальдесмона и ММП-4 в опухолях легких.

Разработана возможность использования кисспептина-1 как биомаркера для прогноза метастазирования карцином легкого.

Установленные корреляции экспрессии кисспептина-1 и ассоциированных с ним сигнальных молекул со степенью дифференцировки карцином легкого позволяют использовать их в качестве биомаркеров для оценки прогрессии опухоли.

### **Оценка достоверности и обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Достоверность результатов и основных выводов диссертационной работы До Нгок Хоп не вызывает сомнения. Диссертационная работа основана на системном подходе к изучению проблемы и выполнена на высоком научно-методологическом уровне. Автор тщательно проанализировал и обобщил достаточное количество отечественных и зарубежных литературных источников. Дизайн исследования соответствует поставленным цели и задачам, количество исследуемых случаев достаточно для обеспечения достоверности полученных результатов, выводов и практических рекомендаций.

Основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации полностью отражают содержание диссертации.

Практические рекомендации имеют прикладное значение для оценки диагностического и прогностического значения кисспептинов при опухолевом росте. Обоснованность полученных результатов, основных положений, выносимых на защиту, а также выводов и практических рекомендаций подтверждается по итогам их сопоставления с данными других авторов, обсуждения на научных конференциях, внедрения в практику.

Выбранные методические подходы соответствуют поставленным цели и задачам диссертационного исследования и позволяют автору сформулировать основные научные положения и выводы, объективность и достоверность которых сомнений не вызывают.

### **Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы, репрезентативность материала.**

Диссертационная работа является самостоятельным, завершенным исследованием, в котором автором разработан алгоритм оптимизации молекулярно-морфологической диагностики карцином легких, позволяющий рассматривать кисспептины как биомаркеры и мишени для таргетной терапии рака легких.

Автором самостоятельно в полном объеме проведен подбор материала из медицинской документации и отобраны образцы опухолей, проведена обработка клиничко-морфологического материала с последующим анализом и обобщением полученных результатов.

До Нгок Хоп сформулировал цель, задачи, и рабочие гипотезы, разработал методику исследования. Выполнил статистическую обработку цифрового материала, научно

обосновал выводы и практические рекомендации. Гистологические и иммуногистохимические исследования выполнены лично автором.

**Оценка содержания диссертации, ее завершенность, подтверждение публикаций автора.**

Диссертация имеет классическую структуру, представлена на 110 страницах машинописного текста, содержит 15 таблиц и 19 рисунков, оформлена в соответствии с современными требованиями, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 122 источников, в том числе 23 отечественных и 99 зарубежных.

Результаты диссертационной работы представлены на российских и международных конференциях и форумах. По теме диссертации, опубликовано 7 научных работ, в том числе 2 – статьи в научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК и 1 статья в системе SCOPUS.

Результаты исследования диссертации внедрены в научно-клиническую и педагогическую практику ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава РФ; АННО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии» и кафедры патологии медицинского университета Санкт-Петербургского государственного университета.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

В порядке дискуссии хотелось бы задать автору 2 вопроса:

1. Какие на Ваш взгляд еще сигнальные молекулы, ассоциированные с кисспептинами, перспективны для диагностики опухолей легких?
2. Есть ли подобные исследования кисспептинов как биомаркеров для опухолей женской репродуктивной системы, учитывая их важную регуляторную роль в процессах репродукции?

Эти вопросы и ответы автора на них составляют предмет дискуссии и никоим образом не снижают общей положительной оценки работы.

**С учетом всего вышесказанного полагаю:**

Содержание диссертации До Нгок Хоп на тему: «Экспрессия кисспептинов в опухолях легких: диагностическое и прогностическое значение» соответствует научной специальности 3.3.2 – патологическая анатомия.

Диссертационная работа До Нгок Хоп является самостоятельным завершённым научным исследованием, выполненным на высоком методологическом уровне, в котором получены важные научно-практические результаты для патологической анатомии и онкоморфологии, позволяющие оптимизировать диагностику и оценку прогноза злокачественных опухолей легких.

Нарушений пунктов 9, 11 Порядка присуждения Санкт-Петербургским государственным университетом ученой степени кандидата наук соискателем ученой степени мною не установлено.

Диссертация рекомендована к защите в СПбГУ и соответствует критериям, которым должны отвечать диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, установленными приказом от 19.11.2021 № 11181/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете», а ее автор До Нгок Хоп достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по научной специальности 3.3.2 – патологическая анатомия.

Член диссертационного совета,  
Руководитель научного отдела  
биологии опухолевого роста  
ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России  
чл.-корр. РАН, профессор, доктор медицинских наук



Имянитов Евгений Наумович

Подпись Е.Н. Имянитова заверяется

Ученый секретарь  
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»  
Минздрава России  
д.м.н.



А.О. Иванцов

федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский  
центр онкологии им. Н.Н. Петрова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
197758, Россия, г. Санкт-Петербург,  
пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68  
Тел. (812) 439-95-66, email: oncl@rion.spb.ru