

ОТЗЫВ

члена диссертационного совета А.О. Иванцова 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

По данным GLOBOCAN, в 2020 году было зарегистрировано более 19,2 миллионов новых случаев заболевания злокачественными новообразованиями и более 9,9 миллионов смертей от них. Среди них рак легкого занимает второе место по заболеваемости (11,4% от общего числа случаев рака) и первое место в структуре смертности (18,0% от общего числа смертей от рака).

Рак легкого (РЛ) представляет собой онкологическое заболевание, представленное различными гистологическими и молекулярными типами, имеющими разное клиническое течение.

Развитие и внедрение в практическую медицину новых молекулярных методов исследования позволило выявить молекулярные мишени, таргетное воздействие на которые может значительно оптимизировать лечение онкологических больных.

Среди комплекса методов диагностики опухолей легких цито-/гистологический метод занимает одно из ведущих мест, однако (возникают трудности диагностики при идентификации низкодифференцированных карцином, анапластических, метастатических новообразований).

Иммуноцитохимическое (иммуногистохимическое, ИГХ) исследование является одним из инструментов, который позволяет дифференцировать различные типы опухолей, верифицировать первично-множественные поражения, степень распространения и оценивать показатели опухолевой прогрессии и прогноза.

В последние годы наблюдается рост выполняемых ИГХ-исследований, в ходе которых проводится определение экспрессии потенциальных маркеров опухолевого роста. Значимыми маркерами для первичной диагностики опухолей легких являются: СК20, тиреоидный фактор транскрипции TTF-1, хромогранин А, синаптофизин, р63, СК5/6 и кисспептины.

Кисспептины (КП) были обнаружены в 1990-х годах Lee и его группой. Было отмечено их свойство подавлять метастазирование при меланоме, а позже в многочисленных исследованиях было установлено их мощное регуляторное действие

на функции репродуктивной системы. В настоящее время очевидно, что КИ и их рецепторы (KISS1 и KISS1R) регулируют развитие и прогрессирование нескольких видов рака, однако их влияние на разные типы опухолей различно. Так, эти молекулы действуют как супрессоры онкогенеза и метастазирования при многих видах рака, но при раке молочной железы и печени они функционируют как промоторы.

Сигнальная система KISS1/KISS1R может служить регулятором метастазирования опухолей и является потенциальным прогностическим маркером опухолевых процессов. Подавление экспрессии KISS1 описано также при прогрессировании карцином легкого и их метастазировании. Однако, пока кисспептинам и их роли в развитии опухолей легких посвящено малое количество работ.

Резюмируя вышеизложенное, следует отметить, что актуальность диссертационного исследования До Нгок Хоп, которое посвящено углубленному изучению экспрессии кисспептинов и ассоциированных с ним молекул в карциномах легкого для оценки их диагностического и прогностического значения не вызывает сомнения, а выполнение ее своевременно.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

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

Установлены корреляции между степенью дифференцировки опухолей, полом, возрастом пациентов и вторичными изменениями в новообразованиях.

Впервые определены корреляции между уровнем экспрессии кисспептина-1 и ассоциированных с ним сигнальных молекул – кальдесмона и матричной металлопротеиназы типа 4 (ММП-4). Выявлены корреляции между экспрессией кисспептина-1, кальдесмона и ММП-4 в опухолях и степенью их дифференцировки.

Определена связь между метастазированием и экспрессией киспептина, кальдесмона и ММП-4 в опухолях легких.

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

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

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации

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, размеры выборок, что обеспечивает достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций.

Основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации диссертационного исследования основаны на достаточном объеме клинического материала (34 образца опухолей легких (только аденокарциномы), адекватном современном дизайне работы, использовании современных методов статистической обработки данных.

В диссертационном исследовании автором использованы методы обследования, соответствующие цели и задачам работы. При сравнительном анализе уровней экспрессии изучаемых сигнальных молекул в образцах опухолей учитывались размер опухолей (по номенклатуре TNM), степень их дифференцировки (по системе Grading) и характер вторичных изменений в новообразованиях.

Для количественного морфометрического исследования результатов иммуногистохимических реакций использовался программно-аппаратный комплекс на базе инвертированного микроскопа Olympus IX73.

Основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации полностью отражают содержание диссертации. Практические рекомендации имеют важное прикладное значение для оценки диагностического и прогностического значения киспептинов 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.

Таким образом, 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.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность, подтверждение публикации 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 «СПб НИИФ» Минздрава России; АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский Институт биорегуляции и геронтологии» и кафедры патологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета.

Принципиальных замечаний по диссертации нет. Общая оценка высокая.

В порядке дискуссии хотелось бы задать автору вопрос, ответ на который не отразится на положительной оценке работы: почему объектом исследования были выбраны только аденокарциномы легкого?

Хотелось бы пожелать автору в последующем провести изучение экспрессии кисспептинов также в других вариантах немелкоклеточного рака лёгкого (плоскоклеточные карциномы, нейроэндокринные опухоли), возможно, при этом будут получены ценные данные, расширяющие представление о роли кисспептинов.

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.

Диссертация является самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, имеющей важное значение для развития патологической анатомии и онкологии - автором верифицированы новые информативные биомаркеры для персонализированной диагностики рака легкого, что может способствовать повышению эффективности таргетной терапии злокачественных опухолей легких.

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

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

Член диссертационного совета,

Профессор отделения аспирантуры и ординатуры, ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,
доктор медицинских наук

(14.01.12 – онкология,

14.03.02 – патологическая анатомия)

А.О. Иванцов
14.11.2023

Иванцов Александр Олегович

Подпись Иванцова А.О. заверяю

заместитель директора

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

д.м.н., доцент

С.С. Багненко
Багненко Сергей Сергеевич

