

ОТЗЫВ

Председателя диссертационного совета 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.

Карцинома легкого является одним из наиболее частых онкологических заболеваний, составляя около 95% среди опухолей легких с плохим прогностическим исходом, и самой высоко вероятной причиной онкологической смертности в России и во всем мире. Прогноз у пациентов с карциномой легкого в большинстве случаев неблагоприятный и 5-летняя выживаемость, составляющая всего 14%, делает рак легких первостепенной причиной смерти от рака. Неблагоприятный прогноз рака легкого определяет решающее значение ранней диагностики для улучшения результатов лечения пациентов. Несмотря на то, что последние достижения в области химио- и радиотерапии дают хорошие результаты, общая выживаемость остается на достаточно низком уровне из-за большого количества пациентов с запущенными стадиями заболевания.

В последние годы знания о биологии опухолей значительно расширились, благодаря использованию иммуно-гистохимических/цитохимических) методов (ИГХ/ИЦХ-методов) исследования. Эти методы способствовали выяснению разнообразных качественных и количественных характеристик гетерогенно дифференцированных опухолей легких (например, выявлению нейроэндокринных/бластоматоидных участков и т.д.), что, повышая информативность исследования, имеет важное значение не только для диагностики, а также для выбора таргетной терапии и прогноза оценки течения заболевания.

Использование ИГХ-метода для определения иммунофенотипа опухолевых клеток значительно оптимизирует дифференциально-диагностический поиск, позволяет выявить патогенетические механизмы опухолевой прогрессии и молекулярные мишени для выбора современной и наиболее эффективной терапии.

Значимыми маркерами для первичной диагностики опухолей легких являются: белки CK7, CK20, тиреоидный фактор транскрипции TTF-1, хромогранин А, синаптофизин, CD56; белки сурфактанта; p63, CK5/6 и кисспептины.

Среди перечисленных молекул кисспептины представляют большой интерес для изучения из-за присущих им онкотропных свойств. Именно поэтому необходимо оценить возможность использования кисспептина-1 как биомаркера для прогноза метастазирования карцином легкого.

Вышеизложенные обстоятельства свидетельствуют о том, что диссертационная работа До Нгок Хоп, посвященная углубленному изучению экспрессии кисспептинов и ассоциированных с ним молекул в карциномах легкого для оценки диагностического и прогностического значения кисспептинов при опухолевом росте, несомненно является актуальной, а ее выполнение своевременным.

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

Изложенные в диссертационной работе научные положения, выводы и рекомендации подтверждены достаточным объемом изучаемого материала, четким представлением автора о последовательном и грамотном планировании этапов исследования, способах достижения поставленной цели и логичном решении сформулированных задач. Применяемые диссертантом молекулярно-морфологические методы исследования современны и полностью соответствуют поставленным задачам. Автором использованы адекватные характеру распределения изучаемых признаков методы статистического анализа. Основные положения научной работы, выводы и практические рекомендации аргументированы, обоснованы и достоверно отражают суть выполненного исследования.

Научная задача, которой посвящена рецензируемая диссертационная работа, обоснована анализом основных достижений и теоретических положений исследований, изложенных в 122 источниках обзора литературы, большинство из которых опубликованы в последнее десятилетие. Это позволило сформировать актуальные цель и задачи диссертации. Выводы работы вытекают из поставленных задач, достаточно аргументированы и отражают основные достигнутые результаты исследования. Практические рекомендации, сформулированные в диссертации, также обоснованы и могут быть использованы в практической деятельности патологоанатомов.

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.

Достоверность и новизна научных положений, выводов, рекомендаций.

Достоверность полученных результатов, в том числе изложенных в научных положениях, выводах и рекомендациях, подтверждается тщательным и разносторонним

изучением клинического материала с использованием статистических методов математического анализа в современных версиях компьютерных программ (SPSS 21.0).

В арсенале исследования использован значительный объем современных лабораторных, и инструментальных методов, что позволило всесторонне и аргументировано решить поставленные в работе задачи.

Научная новизна исследования заключается в определении корреляции между уровнем экспрессии киспептина-1 и ассоциированных с ним сигнальных молекул – кальдесмона и матриксной металлопротеиназы типа 4 (ММП-4) в карциномах легких. Выявлены корреляции между экспрессией киспептина-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.

Полученные результаты позволили разработать алгоритм использования показателей экспрессии киспептина-1 и ассоциированных с ним сигнальных молекул (кальдесмона и ММП-4) в карциномах легкого в качестве маркеров прогрессии злокачественных опухолей.

Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы, репрезентативность материала.

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 публикации автора.

Диссертация До Нгок Хоп оформлена в традиционном стиле. Работа включает введение, обзор литературы с привлечением 122 источников, главы «Материалы и методы исследования», «Результаты собственных исследований», «Обсуждение результатов исследования», выводы, практические рекомендации и изложена на 110 страницах. Диссертация иллюстрирована 15 таблицами и 19 рисунками.

Во введении показана актуальность выбранной темы, определены цель и задачи исследования. Следует отметить при анализе литературы умение автора подать изучаемый материал – обстоятельно, с тактичным выражением собственной позиции и экскурсом в историю вопроса.

Необходимо подчеркнуть высокий методологический уровень работы, связанный с применением в широком объеме современных методов исследования, особенно иммуногистохимического, что отражено во второй главе, где также описаны методы статистической обработки полученных данных.

Результаты собственных исследований обстоятельно и логично представлены в 3 главе.

Автор строго придерживается единой системы представления полученных данных по полу и возрасту пациентов с аденокарциномами легких, им сформированы группы, между которыми проводились сравнения по всем изучаемым параметрам: распределение выявленных опухолей по Grade, иммуногистохимические показатели экспрессии кисспептина и ассоциированных с ним сигнальных молекул (металлопротеиназы 4 и кальдесмон), степени дифференцировки опухоли и лимфо-васкулярной инвазии, как предшественника метастазирования.

В главе 3 детально описаны результаты исследования, определена взаимосвязь между метастазированием и относительной площадью экспрессии кисспептина. 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.

В главе 4, при обсуждении результатов, автор логично и обоснованно сопоставляет собственные полученные данные со сведениями, имеющимися в литературе. Диссертант убедительно обозначает собственные позиции в применении новых методов диагностики.

Обсуждение полученных результатов завершается формулировкой выводов 6 выводов, логично вытекающих из поставленных цели, задач и изложенных материалов диссертации.

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 3 вопроса:

1. Какие на Ваш взгляд еще сигнальные молекулы, ассоциированные с киспептином, перспективны для диагностики опухолевых заболеваний?
2. Как часто и широко применяется ИГХ метод в диагностике опухолей во Вьетнаме?
3. Какова связь драйверных мутаций при аденокарциноме легкого и экспрессией киспептинов?

С учетом всего вышесказанного полагаю:

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

Диссертация является научно-квалификационной работой, в которой содержится важное решение научной задачи в области патологической анатомии - автором на основании проведенных исследований разработан алгоритм оптимизации молекулярно-морфологической диагностики карцином легких, позволяющий рассматривать киспептины как биомаркеры и мишени для таргетной терапии рака 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.

Председатель диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой онкологии
Санкт-Петербургского Университета

Орлова Рашида Вахидовна