

## ОТЗЫВ

члена диссертационного совета доктора медицинских наук  
Г.А. Раскина 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.**

Актуальность избранной темы диссертационного исследования не вызывает сомнения. Рак легкого является основной причиной смерти от онкологических заболеваний во всем мире. В 2018 году первично диагностировано около 2,1 миллиона новых случаев рака легких. Ежегодно более 1,6 миллиона человек в мире умирает от рака легких и его осложнений. В 2016 году смертность от рака легкого в России составила около 20% среди всех онкологических больных.

Рак легкого (РЛ), который характеризуется достаточно скрытым течением и ранним появлением метастазов, часто диагностируется случайно или на поздней стадии, у большинства пациентов только после медицинского осмотра. В настоящее время у большинства больных (60-80%) с вновь выявленным РЛ в России заболевание диагностируется на III-IV стадии.

По современным представлениям клетки эпителиальных злокачественных опухолей вырабатывают многочисленные сигнальные молекулы, экспрессия которых является ключевым звеном в механизме прогрессии опухолей и во многом определяет прогноз развития злокачественного новообразования в каждом конкретном случае.

Кисспептины были обнаружены в 90-х годах XX века, когда было выяснено их большое значение для нейроэндокринной регуляции секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). Кисспептинергические нейроны в настоящее время признаны центральными регуляторами, ответственными за передачу гомеостатической информации ГнРГ-нейронам.

При открытии кисспептинов впервые было установлено их свойство подавлять процесс метастазирования при меланоме и с тех пор появляются отдельные исследования о возможной роли кисспептинов в механизмах опухолевого роста.

Так, показано, что 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 роль кисспептинов в патологии дыхательной системы (в частности, опухолей легких) изучена недостаточно.

Вышеизложенные обстоятельства свидетельствуют о том, что диссертационная работа До Нгок Хоп, посвященная оценке диагностического и прогностического значения кисспептинов при опухолях легких несомненно является актуальной, а ее выполнение своевременным.

### **Научная новизна исследования и практическая значимость полученных результатов.**

Автором определена корреляция между уровнем экспрессии кисспептина-1 и ассоциированных с ним сигнальных молекул - кальдесмона и матриксной металлопротеиназы типа 4 (ММП-4). Выявлена связь между экспрессией кисспептина-1, кальдесмона и ММП-4 в опухолях и степенью их дифференцировки.

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.

Установленная корреляция экспрессии кисспептина-1 и ассоциированных с ним сигнальных молекул со степенью

дифференцировки карцином легкого позволяют использовать их в качестве биомаркеров для оценки прогрессии опухоли.

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

**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.

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

Диссертация имеет традиционную 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. Поставленная цель достигнута. Задачи решены. Получены ценные научно-практические результаты.

В порядке дискуссии хотелось бы порекомендовать автору в дальнейшем при продолжении исследований расширить перечень изучаемых карцином (включить другие локализации, в том числе опухоли матки и яичника как репродуктивных органов).

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 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 кисспептины как информативные 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, установленными 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,  
доктор медицинских наук, профессор  
кафедры онкологии Санкт-Петербургского  
государственного университета



Раскин Григорий Александрович

Дата