

ОТЗЫВ

члена диссертационного совета доктора медицинских наук, профессора Н. А. Шаназарова 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

Различают доброкачественные и злокачественные опухоли легких. Доброкачественные опухоли легких, к которым относятся аденомы и им родственные новообразования, составляют от 2% до 12% всех новообразований легких.

Карцинома (рак) легких является ведущей причиной смертности от рака в мире. В 2018 году первично диагностировано около 2,1 миллиона новых пациентов с раком легких. Ежегодно более 1,6 миллиона человек в мире умирает от рака легких и его осложнений.

Рак легкого (РЛ) может быть представлен различными гистологическими и молекулярными типами, имеющих различные особенности клинического течения.

Развитие крупномасштабного молекулярного профилирования помогло выявить новые молекулярные мишени, которые могут быть применены для лечения конкретных пациентов с РЛ, а также способствовало уточнению патогистологической классификации РЛ.

Иммуногистохимический (ИГХ) метод является одним из способов, который позволяет различить типы опухолей легких на дооперационном этапе уточнить гистогенез, диагностировать первично-множественные поражения, степень распространения и оценить показатели прогноза и чувствительность опухоли к химиотерапии и гормонотерапии.

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

По современным представлениям клетки эпителиальных злокачественных опухолей (карцином) 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.

В этой связи изучение молекулярных фенотипов злокачественных опухолей может явиться перспективным направлением в персонализированной медицине для выбора оптимальной тактики лечения новообразований и определения их прогноза у конкретного пациента.

Большой интерес представляет семейство белков – кисспептинов и ассоциированных по биологическим эффектам с ними таких молекул как кальдесмон и металлопротеиназы.

Кисспептины и их рецептор (KISS1R) принимают активное регуляторное участие в функционировании многих важных органов и систем и во многих физиологических процессах, таких как половое созревание, функционирование репродуктивной системы, плацентация, сокращение сосудов.

Сигнальная система KISS1/KISS1R может служить регулятором метастазирования опухолей и является потенциальным прогностическим маркером опухолевых процессов. До сих пор знания о влиянии кисспептина на патологию дыхательной системы и опухолей легких остаются недостаточно полными.

С учетом вышеизложенного актуальность расширения исследований экспрессии кисспептина в онкоморфологии позволяет расширить представления о молекулярных фенотипах опухолей легких и выяснить его участие в патогенезе опухолей данной локализации. Это позволит разработать панель молекулярных маркеров для дифференциальной диагностики и оценки прогноза карцином легких.

Таким образом, тема диссертационной работы До Нгок Хоп несомненно актуальна, а ее выполнение своевременно.

Обоснованность и достоверность полученных результатов и выводов диссертации.

Достоверность полученных в ходе выполнения диссертационного исследования данных не вызывает сомнений, автором использован достаточный объем материала, включающий 34 образца опухолей легких (только аденокарциномы). Из них 15 (44,1 %) принадлежали мужчинам, а 19 (53,9 %) - женщинам. Срезы обрабатывались стандартным гистологическим методом и во всех случаях проводилась ИГХ реакция.

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.

Статистическая обработка полученных результатов проведена адекватно и информативно. Результаты настоящего исследования иллюстрированы рисунками и содержатся также в таблицах с соответствующими комментариями.

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.

Новизна исследования, полученных результатов и выводов диссертации.

Автором 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. 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.

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

Определены корреляции между уровнем экспрессии кисспептина-1 и ассоциированных с ним сигнальных молекул – кальдесмона и матриксной 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 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 опухолей.

Практическая значимость полученных результатов для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов.

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.

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.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность, подтверждение публикации автора.

Диссертация изложена 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. 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.

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. Какими ключевыми гистологическими признаками характеризуется немелкоклеточный рак легкого?

2. Какие маркеры часто применяются в ИГХ для диагностики РЛ на вашей стране?

3. Почему в вашей работы исследовано именно 34 образца, это число наблюдений случайно или выбрано на каком-то основании?

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.

В диссертации До Нгок Хоп содержится важное решение научной задачи в области патологической анатомии - автором на основании проведенных исследований разработан 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.

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

Доктор медицинских наук, профессор,
заместитель директора по стратегическому
развитию, науке и образованию

Шаназаров Насрулла Абдуллаевич



Дата 21.11.2023

Подпись профессора Н.А. Шаназарова заверяю:

Кезекші оған уәкілет
төбелік қыш ресурстарды
Турмуша СШ

21.11.2023

