

ОТЗЫВ

члена диссертационного совета доктора медицинских наук К.В. Шелеховой 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 (рак) 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. 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.

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. Из-за плохого прогноза профилактика и ранняя диагностика рака легких имеют решающее значение для улучшения результатов лечения пациентов.

Использование метода иммуногистохимии (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.

В последние годы наблюдается рост выполняемых ИГХ-исследований, в ходе которых проводится определение экспрессии потенциальных маркеров злокачественности. Значимыми маркерами для первичной диагностики опухолей легких являются: CK20, тиреоидный фактор транскрипции TTF-1, хромогранин А, синаптофизин, р63, CK5/6 и кисспептины.

Исследования роли кисспептинов в онкоморфологии позволяют расширить представления о сигнальных механизмах опухолевой трансформации клеток, расширить знания о молекулярных фенотипах опухолей и, в частности, карцином легких, выяснить возможность использования кисспептинов в качестве биомаркеров с целью создания панели молекулярных маркеров для дифференциальной диагностики и оценки прогноза карцином легких.

Многочисленными исследованиями показано, что киспептины и их рецептор (KISS1R) играют важную роль во многих физиологических процессах. Сигнальная система KISS1/KISS1R может служить регулятором метастазирования опухолей и является потенциальным прогностическим маркером опухолевых процессов. Подавление экспрессии KISS1 описано при прогрессировании карцином легкого и их метастазировании.

Однако, пока киспептинам и их роли в патологии дыхательной системы (в частности, опухолей легких) посвящено малое количество работ.

С этих позиций выполнение диссертационной работы До Нгок Хоп «Экспрессия киспептинов в опухолях легких: диагностическое и прогностическое значение» несомненно актуально и своевременно.

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

Автором диссертационного исследования были впервые определены корреляции между уровнем экспрессии киспептина-1 и ассоциированных с ним сигнальных молекул – кальдесмона и матриксной металлопротеиназы типа 4 (ММП-4). Выявлены корреляции между экспрессией киспептина-1, кальдесмона и ММП-4 в опухолях и степенью их дифференцировки.

Установлена связь между метастазированием и экспрессией киспептина, кальдесмона и ММП-4 в опухолях легких, а также выявлены корреляции между степенью дифференцировки опухолей, полом, возрастом пациентов и вторичными изменениями в новообразованиях. Оценка вторичных изменений, сопровождающих канцерогенез, показала, что иерархия их по сравнению с экспрессией киспептина формировалась следующим образом: на первом месте было воспаление, на втором некроз и на третьем кровоизлияния.

До Нгок Хоп подтвердил, 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.

Автором впервые определена взаимосвязь между метастазированием и относительной площадью экспрессии киспептина-1 в злокачественных опухолях легких.

На основании проведенных исследований, автором 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.

Практическая значимость полученных результатов для науки и практической деятельности.

Полученные результаты позволили автору 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.

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.

Достоверность результатов диссертационной работы не вызывает сомнения поскольку в исследовании автором использован достаточный объем материала, включающий 34 образца опухолей легких (аденокарциномы), которые были изучены с применением современных методов морфо-функционального анализа. 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.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность, подтверждение публикации 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 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 качестве пожелания при продолжении исследований в будущем хочется порекомендовать автору изучить не только функциональную морфологию первичных опухолевых очагов, но и их метастазов, что может прояснить роль кисспептинов именно в метастазировании опухолей, тем более, что первоначальное название данных белков было именно «метастатины».

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 научным исследованием, выполненным на высоком методологическом уровне, в котором получены важные научно-практические результаты, позволяющие оптимизировать молекулярную 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 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 медицинской наук,

Шелехова Ксения Владимировна

Дата

Подпись руки К.В. Шелеховой заверяю

Заместитель Директора СПбКНПЦСВМП(о)

имени Н.П. Напалкова

по научной работе

А.А. Богданов

