

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБУ «РНЦРР
Минздрава России
д.м.н., профессор, академик РАН
В.А. Солодкий



«13» 09 2023 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного учреждения "Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Петросяна Арама Паруировича на тему «Клиническое значение проангиогенных факторов и матриксных металлопротеиназ у больных раком желудка», представленной к официальной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Актуальность диссертационной работы

Широкая распространенность, неуклонный рост показателей заболеваемости и смертности от рака желудка - одна из важнейших проблем современной клинической онкологии. Рак желудка занимает второе место в структуре онкологической заболеваемости у мужчин (10,5%) и четвертое - у женщин (7,0%). В России он также остается в числе самых распространенных онкологических заболеваний и выявляется у 5,9% всех больных злокачественными новообразованиями. По данным ведущих специалистов России, крайне неудовлетворительные результаты лечения рака желудка связаны с его поздней диагностикой, как правило - в III-IV стадиях опухолевого процесса. Радикальное хирургическое удаление опухоли по-прежнему остается главной гарантией успешного лечения и длительного безрецидивного периода у этих больных, при этом показатели 5-летней выживаемости после радикальных вмешательств в большинстве клиник не превышают 36%. К основным сложностям, мешающим внедрению в повседневную клиническую практику массовых профилактических мероприятий и скрининга рака желудка, следует отнести отсутствие простых и доступных методов обследования, а также специфических маркеров.

Для определения риска раннего метастазирования и прогноза рака желудка используют ряд клинико-морфологических признаков первичной опухоли (глубина опухолевой инвазии в стенку желудка, гистологический вариант и степень дифференцировки новообразования, стадия заболевания по системе TNM и др.), однако

степень ее агрессивности не всегда определяется этими критериями. В настоящее время уже не вызывает сомнения, что рак желудка имеет выраженную морфологическую и молекулярно-генетическую гетерогенность, поэтому использование только классических критериев не отвечает потребностям индивидуализации диагностики и лечения. С целью повышения эффективности лечения рака желудка в последнее время активно проводится поиск новых предиктивных и/или прогностических молекулярных маркеров для предсказания эффективности лекарственного лечения и оценки прогноза клинического течения заболевания.

Среди молекулярно-биологических показателей, которые могут влиять на клиническое течение рака желудка, особое место отводится биологическим маркерам, характеризующим ангиогенную и инвазивную активности опухоли. Антиангиогенная терапия, подавляющая процесс образования новой капиллярной сосудистой сети, считается одним из наиболее перспективных направлений таргетного лечения различных онкологических заболеваний. При этом большинство используемых в настоящее время антиангиогенных препаратов направлено на ингибирование активности сигнального пути ключевого стимулятора ангиогенеза – фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Эта система помимо самого VEGF, включает также 3 трансмембранных рецептора, из которых наиболее значимыми являются рецепторы 1 и 2 типа (VEGFR1 и VEGFR2). Антиангиогенная терапия успешно применяется при таких заболеваниях как рак почки, рак толстой кишки, гепатоцеллюлярный рак. Предпринимаются также различные более или менее удачные попытки применения антиангиогенных препаратов, в частности, ингибиторов активности VEGFR2 при раке желудка. Одной из важнейших проблем при использовании анти-VEGF/VEGFR препаратов до сих пор остается отсутствие четкой взаимосвязи между экспрессией таргетных молекул и эффективностью соответствующего лечения. Помимо собственно проангиогенных факторов в механизмах неоангиогенеза и инвазии злокачественных опухолей активное участие принимают ассоциированные с опухолью матриксные металлопротеазы (ММП), разрушающие базальную мембрану и внеклеточный матрикс. ММП также в настоящее время рассматривают в качестве перспективных биологических маркеров, характеризующих прогноз и лекарственную чувствительность.

В диссертации Петросяна Арама Паруировича проведена комплексная оценка клинического значения компонентов проангиогенной сигнальной системы VEGF и тесно связанных с ней ключевых матриксных металлопротеиназ при раке желудка. Это проспективное исследование, основанное на репрезентативном клиническом материале и длительном наблюдении за пациентами, которое, безусловно, является актуальным и своевременным.

Связь с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Петросяна А.П. выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Тема диссертационной работы на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия утверждена на заседании ученого совета НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации «12» декабря 2016 года, протокол № 9.

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

Впервые количественными иммуноферментными методами проведено сравнительное исследование спектра различных проангиогенных факторов (VEGF, VEGFR1, VEGFR2) и матриксных металлопротеиназ (MMP-2, MMP-7, MMP-9) в сыворотке крови больных первичным раком желудка и здоровых доноров, проанализирована их связь с основными клинико-морфологическими характеристиками заболевания и прогнозом. Установлено, что сывороточная концентрация ключевого активатора ангиогенеза VEGF у больных раком желудка статистически значимо выше, чем в контроле, обнаружены также более высокие уровни sVEGFR1 и более низкие - sVEGFR2, хотя эти маркеры не обладает приемлемой диагностической ценностью и не зависят от большинства клинико-морфологических факторов. При этом уровень MMP-2 у больных раком желудка снижен по сравнению с контролем, и этот маркер обладает высокой диагностической ценностью: при пороговом уровне менее 300 нг/мл его чувствительность составляет 89,1%, специфичность - 81,7% относительно здорового контроля. На основании анализа показателей 5-летней выживаемости больных раком желудка в зависимости от уровней исследованных маркеров в сыворотке крови можно рекомендовать их исследование в качестве дополнительных прогностических факторов для корректировки тактики послеоперационного лечения больных раком желудка. Наиболее значимыми критериями ухудшения выживаемости являются уровни VEGF более 420 пг/мл, sVEGFR1 - менее 94 пг/мл, sVEGFR2 - свыше 9,0 нг/м и MMP-2 более 212 нг/мл. В многофакторной модели, включавшей критерии системы TNM и пороговые уровни всех исследованных маркеров, независимыми прогностическими факторами наряду с критерием T, оказались только уровни MMP.

Таким образом, в диссертационной работе А.П.Петросяна продемонстрировано, что исследованные проангиогенные факторы и MMP могут быть полезны для

уточняющей диагностики и корректировки тактики послеоперационного лечения больных раком желудка.

Обоснованность и достоверность полученных результатов и сформулированных выводов

Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне с использованием современных исследовательских методик, адекватных поставленным задачам и построена с учетом принципов доказательной медицины. Основные положения диссертации базируются на достаточном клиническом материале, длительном периоде наблюдения за больными, углубленном анализе исходов лечения с применением современных методов исследования и статистической обработки данных, что делают полученные результаты достоверными.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационной работы используются в практике клинико-лабораторного обследования пациентов и в научных разработках ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России для уточняющей диагностики и корректировки тактики послеоперационного лечения больных раком желудка. Материалы и основные положения исследования внедрены также в образовательный процесс циклов повышения квалификации врачей на кафедре клинической биохимии и лабораторной диагностики факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России.

Оценка структуры и содержания работы

Диссертационная работа Петросяна Арама Паруировича представлена на 165 страницах машинописного текста, написана в традиционной форме, состоит из введения, обзора литературы, раздела «Материалы и методы», выводов, 3 глав «Результатов собственных исследований», обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы из 212 наименований отечественных и зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 49 таблицами и 59 рисунками.

В первой главе, Обзоре литературы автор подробно разбирает современное состояние вопроса в области проли проангиогенных факторов и матриксные металлопротеиназы при раке желудка. В следующей главе «Материалы и методы» дается подробный анализ групп обследованных и методов, использованных в работе. Подробно описаны использованные, современные методы статистического анализа. В главе III приводятся собственные результаты по исследованию концентрации проангиогенных факторов VEGF, рецепторов VEGFR1 И VEGFR2 в сыворотке крови больных раком желудка. Приведены результаты анализа уровня факторов в крови в зависимости от основных

клинико- морфологических характеристик опухоли. В главе IV аналогичные результаты приведены для концентрации ММР-2, ММР-7, ММР-9. В главе V автор приводит результаты по исследованию выживаемости исследованной группы больных раком желудка и показывает, что ряд исследованных им показателей являются независимыми предикторами. Заключительная глава посвящена обсуждению результатов, в которой автор анализирует место полученных новых данных в свете имеющейся научной концепции прогноза при раке желудка и возмозном из практическом применении. В целом работа является завершенной и логичной. Замечаний принципиального характера к диссертации нет.

Выводы работы обоснованы полученными результатами. Автореферат отражает основные положения диссертации.

По материалам диссертации опубликовано 4 печатных работы, в том числе 2 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для опубликования основных результатов диссертационных исследований.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа Петросяна Арама Паруировича соответствует паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия («медицинские науки») и направлению исследований п.2. «Исследования на молекулярном, клеточном и органном уровнях этиологии и патогенеза злокачественных опухолей, основанные на современных достижениях ряда естественных наук (генетики, молекулярной биологии, морфологии, иммунологии, биохимии, биофизики и др.)».

Личный вклад автора

Все этапы диссертационной работы выполнены при непосредственном участии автора. Автором самостоятельно проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Он лично проводил набор материала и анализ историй болезни обследуемых пациентов, статистическую обработку, анализ и интерпретацию собранных материалов, сформулировал выводы и практические рекомендации, оформил диссертационную работу.

Заключение

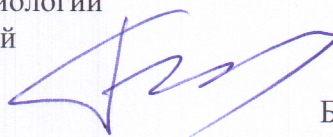
Диссертационная работа Петросяна Арама Паруировича на тему «Клиническое значение проангиогенных факторов и матриксных металлопротеиназ у больных раком желудка», является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной задачи онкологии в области клинического исследования и применения биологических маркеров опухолей.

По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертация полностью соответствует всем требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842

от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Постановления Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 20 марта 2021 года № 426, от 11 сентября 2021 года №1539), предъявляемый к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Отзыв на диссертацию Петросяна Арама Паруировича обсужден и одобрен на заседании научно-исследовательского отдела молекулярной биологии и экспериментальной терапии опухолей ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, протокол №9 от «08» сентября 2023 г.

Заведующий отделом молекулярной биологии
и экспериментальной терапии опухолей
ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России
д.м.н., профессор

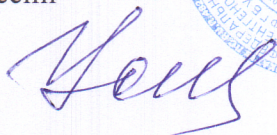


Боженко В.К.

«12» 09 2023 г.

Подпись профессора В.К. Боженко «Заверяю»

Ученый секретарь
ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России
д.м.н., профессор



Цаллагова Земфира Сергеевна

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Российский научный центр рентгенорадиологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ "РНЦРР" Минздрава России). Адрес: 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86; Тел. +7 (499) 120-65-10; e-mail: mailbox@rncrr.ru