

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Доктора биологических наук, профессора, заведующего отделением Прогноза эффективности консервативной терапии опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России Сергеевой Натальи Сергеевны на диссертационную работу Петросяна Арама Паруировича «Клиническое значение проангиогенных факторов и матриксных металлопротеиназ у больных раком желудка», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Актуальность темы исследования

Рак желудка (РЖ) занимает одно из ведущих мест в структуре онкологической заболеваемости как в России, так и во всем мире. К сожалению, методов скринингового типа, подходящих для клинического использования с целью выявления ранних форм этого заболевания, пока не предложено.

А учитывая неспецифичность симптомов раннего РЖ, доля распространенных стадий среди первично выявленных и смертность в течение года после постановки диагноза остаются высокими.

В последние десятилетия разработан целый спектр новых препаратов и технологий регионарных воздействий на злокачественный процесс, исходящий из желудка, что позволило в ряде случаев достигать хороших непосредственных результатов лечения. Однако отдаленные его результаты пока остаются неудовлетворительными. В то же время метаанализы опубликованных данных, «высветили» существенные различия как в реакции на лечение, так и в прогнозе даже в однородных по классическим клинико-морфологическим признакам подгруппам больных.

Это обосновывает актуальность поиска дополнительных критериев прогноза для больных РЖ.

Решению именно этой актуальной задачи и посвящена оппонируемая диссертация: автор исследовал спектр факторов ангиогенеза и инвазивности опухолей в сыворотке крови в сопоставлении с классическими клинико-морфологическими характеристиками опухолевого процесса у больных РЖ и их выживаемостью.

Научная новизна результатов исследования и их значимость для науки и практики

В работе получен ряд принципиально новых результатов, касающихся содержания в крови проангиогенных факторов (VEGF, VEGFR1, VEGFR2) и 3-х матриксных металлопротеиназ (ММР-2, ММР-7 и ММР-9) у больных РЖ разных клинических групп и с разной выживаемостью.

Новым и научно значимыми являются данные о разнонаправленности изменений матриксных металлопротеиназ при развитии опухолевого процесса в желудке. Последующее исследование этого явления внесет вклад в понимание особенностей канцерогенеза в этом органе. Различия в изменениях (в сравнении с контролем) ММР-2 vs ММР-7 и ММР-9 при РЖ и их противоположное влияние на общую и безрецидивную выживаемость больных свидетельствуют о реальности этих различий. Что касается практической значимости выявленных закономерностей, мне кажется более обоснованным использование уровней матриксных металлопротеиназ на старте лечения в качестве дополнительных факторов прогноза, но не для уточняющей диагностики. Для доказательства последнего утверждения необходимо иметь данные об уровнях матриксных металлопротеиназ при других - неопухолевых патологических процессах в желудке.

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

Результаты исследования, выводы, положения, выносимые на защиту и практические рекомендации обоснованы: большим количеством корректно выполненных экспериментальных исследований, включая иммуноферментные тесты, анализом клинической документации и современной статистической обработкой экспериментальных данных.

Работа содержит достаточное количество иллюстративного материала (49 таблиц и 59 рисунков), а также сопоставление результатов проведенного исследования с данными других авторов, что позволяет считать результаты выполненной работы и сделанных на её основе заключений и выводов достоверными.

Оценка содержания и завершенности диссертации

Диссертация Петросяна Арама Парцировича выполнена и оформлена в соответствии с требованиями ВАК РФ ГОСТ Р7.0.11.-2011, написана в классическом стиле и состоит из введения, обзора литературы, глав «Материалы и методы», «Результаты собственных исследований», «Обсуждение результатов», «Заключения», выводов, практических рекомендаций и списка цитированной литературы. Общий объем диссертации – 165 страниц машинописного текста. Диссертация иллюстрирована 49 таблицами и 59 рисунками. Список литературы содержит 212 источников – 20 отечественных и 192 зарубежных публикации.

Прежде всего, хотелось бы отметить, что для автора характерна научная честность в изложении негативных результатов и обсуждении данных. Работа написана хорошим языком и аккуратно оформлена.

Во введении автор обосновывает актуальность своего исследования, его научную новизну и практическую значимость, формулирует цель и задачи исследования. Рекомендация к разделу: в подразделе «Новизна» целесообразно было бы дополнительно указать комплексность исследования, т.к. отдельные факторы ангиогенеза и матриксные металлопротеиназы ранее другими авторами при РЖ исследовались. В подразделе «Теоретическая и практическая значимость» предложение использовать исследованные факторы для диагностики РЖ представляется избыточным по причинам, изложенным выше.

Глава 1. «Обзор литературы», объем 33 страницы. В нем достаточно полно суммированы данные, касающиеся практически всех аспектов выполненной работы. Обзор полностью обосновывает цель и задачи исследования.

Замечаний к этому разделу диссертации нет.

Глава «Материалы и методы». В этом разделе полностью охарактеризована выборка больных РЖ, которые вошли в исследование, включая виды и объем полученного лечения. Представлены методики лабораторных исследований. Описание методик позволяет воспроизвести результаты. Статистическая обработка выполнена с помощью адекватных современных алгоритмов. Замечаний к этому разделу нет.

Главы «Результаты исследования» – их 3. В первой главе изучены уровни sVEGF и его растворимых рецепторов sVEGFR1 и sVEGFR2 у больных РЖ в сравнении с донорами, а далее – проанализированы в сопоставлении с клинико-морфологическими характеристиками опухолевого процесса – т.е. в разных клинических подгруппах больных.

Наиболее значимыми результатами данного раздела являются данные о достоверных различиях в уровнях этих белков при РЖ и у здоровых лиц. Интересным и требующим обсуждения является выявленный факт более высоких sVEGF и sVEGFR1, но более низких

sVEGFR2. Взаимосвязи этих параметров с составляющими стадиями опухолевого процесса – T, N, M – авторами не выявлено.

Во второй главе собственных результатов сходный анализ был осуществлен для MMP-2, MMP-7 и MMP-9. Выявлен ряд статистически значимых различий. Научный интерес вызывает разнонаправленность изменений MMP-2 и MMP-7 у больных РЖ в сравнении с контролем, но однонаправленность при росте распространенности опухолевого процесса.

В третьей главе «Собственных результатов» уровни изучаемых факторов ангиогенеза и инвазивности сопоставлены с кривыми общей и безрецидивной выживаемости больных. Результаты анализа, приведенные в этом разделе, позволили соискателю сформулировать заключение о целесообразности использования sVEGF и sVEGFR1, sVEGFR2 и MMP-2 в качестве дополнительных факторов прогноза при РЖ. Выявлены граничные значения этих факторов для плохого прогноза. Рекомендации к этому разделу: целесообразно исследовать прогностическую силу перечисленных биологических параметров на клинически однородной группе больных РЖ – например для одной стадии опухолевого процесса.

В разделе «Обсуждение результатов» автор сопоставил полученные данные с имеющимися в литературе, что позволило подтвердить их новизну и потенциальную практическую значимость.

Принципиальных замечаний к работе нет. Вопросы сформулированы выше в соответствующих разделах. Выводы полностью соответствуют полученным результатам.

**Подтверждение опубликований основных результатов
диссертации в научной печати.**

Результаты диссертационной работы Петросяна А.П. отражены в 4-х публикациях, среди которых 2 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Опубликованные работы в достаточной мере отражают основное содержание диссертационного исследования А.П. Петросяна.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями, предъявляемыми к авторефератам, и в кратком изложении содержит все основные результаты диссертационной работы.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению автореферата нет.

Заключение

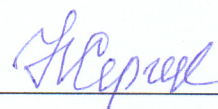
Диссертационная работа Петросяна Арама Паруировича «Клиническое значение проангиогенных факторов и матриксных металлопротеиназ у больных раком желудка», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, является самостоятельно выполненным законченным научно-квалификационным трудом, в котором содержится новое решение научной задачи – поиск дополнительных факторов прогноза для РЖ.

По своей актуальности, объему проведенных исследований, научной новизне и научно-практической значимости полученных автором результатов работа полностью соответствует пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 года №842 (в редакции постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335; от 01.10.2018 г. № 1168; от 20.03.2021 г. № 426; от 11.09.2021 г., №1539; от 26.09.2022 г. № 1690; от 26.01.2023 № 101), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Петросян Арам

Паруирович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия.

Согласен на сбор, обработку, хранение моих персональных данных в диссертационном совете 21.1.032.01, созданном на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, а также принять участие в работе по защите диссертации.

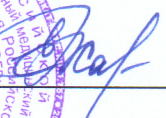
Заведующая отделением Прогноза
эффективности консервативной
терапии опухолей МНИОИ им П.А.Герцена –
филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава
России, д.б.н., профессор,
Контактные данные:
Тел.: +7 (495) 945-74-15 Моб.: +7-903-590-08-95
E-mail: prognoz.01@mail.ru
Специальность 14.00.14 – онкология


Н.С.Сергеева

Подпись д.б.н., проф. Н.С. Сергеевой «ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России




Е.П.Жарова

«Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Юридический адрес: 249036, Калужская обл., г.Обнинск, ул. Королева, д.4

Фактический адрес: 125284, г. Москва, 2-ой Боткинский пр., д. 3

Тел: +7(495)945-19-35; e-mail: mnioi@mail.ru

«19» сентября 2023г.