

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

кандидата медицинских наук

Карнаухова Николая Сергеевича

на диссертацию Мидибера Константина Юрьевича «Клинико-морфологические и молекулярно-генетические подтипы карциномы желудка диффузного типа», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. Патологическая анатомия

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Мидибера К.Ю. посвящена решению актуальной для патологической анатомии задачи, а именно изучению особенностей клинико-морфологических и молекулярно-генетических подтипов карциномы желудка диффузного типа. Несмотря на достижения в области диагностики и терапии, рак желудка продолжает оставаться в числе наиболее распространенных и опасных видов злокачественных опухолей как в России, так и во всем мире. Пациенты с диагнозом «рак желудка диффузного типа» демонстрируют невысокие показатели выживаемости и безрецидивного течения заболевания. Несмотря на некоторое увеличение продолжительности жизни пациентов за последние десятилетия, этот показатель все равно остается низким. Такая неблагоприятная ситуация обусловлена агрессивностью данного вида карциномы и ограниченными возможностями современной медицины в лечении рака желудка диффузного типа. В современной научной литературе имеются данные, позволяющие изменить представление о раке желудка диффузного типа, что также будет отражаться в диагностическом подходе и методах терапии пациентов. До сих пор не существуют научные работы, в которых была бы дана характеристика молекулярных подтипов именно для карциномы желудка диффузного типа.

Достоверность и степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснование достоверности результатов исследований представляет собой важный аспект любого научного исследования. В данном случае, достоверность результатов подтверждается несколькими факторами.

Во-первых, цель исследования четко сформулирована, что отражает ясное направление исследования. Поставленные задачи соответствуют цели диссертационного исследования.

Во-вторых, исследование проведено с использованием достаточного количества биопсийного и операционного материала. Это гарантирует надежность результатов исследования и повышает его статистическую значимость. Биопсийный и операционный материал был получен на современном методическом и методологическом уровне, что подразумевает его высокое качество и позволяет избежать возможных систематических ошибок.

В-третьих, методы, применяемые в исследовании, адекватны поставленным цели и задачам, признаны научным сообществом, а также обеспечивают достаточную степень достоверности. В исследовании использованы адекватные методы статистического анализа, что способствует получению достоверных выводов.

Такой подход гарантирует надежность результатов исследования и создает основу для их дальнейшей интерпретации.

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сделанные на основе данной работы, обоснованы и не вызывают сомнений. Результаты исследования были подвергнуты критическому анализу и составили логическую основу для сформулированных в диссертации положений и выводов. Выносимые на защиту положения являются научно-обоснованными

и представляют значимый интерес для патологической анатомии и фундаментальной медицины.

Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Полученные в ходе работы фундаментальные данные о раке желудка диффузного типа открывают новые перспективы для научного исследования этого заболевания. Автором были проанализированы особенности иммунного профиля различных молекулярных подтипов данного типа рака с учетом возрастно-половых характеристик и локализации опухоли. Выявлена разница в распространенности данного рака между мужчинами и женщинами в разных возрастных группах.

В результате исследования было установлено, что рак желудка диффузного типа представляет собой молекулярно-гетерогенное заболевание с наличием различных подтипов. Каждый из этих подтипов имеет свои специфические молекулярные и иммуногистохимические характеристики.

Установлено, что для подтипа со стабильным геномом характерна отрицательная экспрессия белка E-кадгерин и отрицательный статус опухолевого маркера PD-L1. Подтип, обусловленный микросателлитной нестабильностью, отличается положительной экспрессией E-кадгерина и CK7, отрицательной экспрессией CK20 и MUC1, а также положительным статусом PD-L1. А подтип, обусловленный хромосомной нестабильностью, характеризуется aberrантной экспрессией белка p53 в сочетании с положительной экспрессией E-кадгерина и положительным статусом PD-L1.

На основе полученных данных автором разработан алгоритм дифференциальной диагностики различных молекулярных подтипов данного рака на основе их иммуногистохимических характеристик.

Выводы и положения, сформулированные автором и представленные на защиту, являются новыми и важными для патологической анатомии и фундаментальной медицины. Эти результаты «проливают» свет на молекулярные особенности рака желудка диффузного типа и могут помочь в дальнейшем улучшить диагностику и лечение данного заболевания.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Автор диссертационной работы представил обоснование различных подтипов карциномы желудка диффузного типа на основе клинико-морфологических и молекулярно-генетических данных. Впервые было проведено сравнительное иммуногистохимическое исследование молекулярных подтипов карциномы желудка диффузного типа с помощью специально разработанной иммуногистохимической панели маркеров антител.

Выявлены значимые отличия в экспрессии PD-L1, E-cadherin, p53, MSI, CK7, CK20 И MUC1 для различных молекулярных подтипов согласно классификации, созданной проектом The Cancer Genome Atlas.

Оформление диссертации и её содержание

Диссертация, построенная по традиционному плану, представляет собой значимый научный труд, написанный в хорошем научно-литературном стиле. Общий объем работы составляет 153 страницы машинописного текста и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов и заключение.

Важно отметить, что работа содержит иллюстрации в виде 80 рисунков и 9 таблиц, которые значительно обогащают текст и позволяют лучше воспринять представленные данные.

Введение диссертации включает необходимое обоснование актуальности исследуемой проблемы, а также формулировку цели и задач работы. Исследователь также представляет положения, которые он намерен защитить, исходя из полученных результатов

Обзор литературы является удачно структурированным разделом, в котором автор успешно сочетает фундаментальные данные из различных областей патологической анатомии, онкологии, гистологии, иммуногистохимии и молекулярной генетики. В работе представлен также достаточный объем информации, обосновывающий значимость исследуемой проблемы.

Особое внимание уделено современным представлениям об этиологии, факторах риска и классификациях рака желудка, как патоморфологических, так и молекулярных.

Результаты исследования представлены в текстовом, табличном и графическом виде. Автор включает большое количество литературных источников, которые он обобщает и анализирует.

Выводы диссертации логично вытекают из представленных данных и соответствуют поставленным задачам исследования.

Общая структура работы, наличие иллюстраций и обширный список литературы свидетельствуют о тщательной и систематической подготовке автора к исследованию и написанию диссертации.

По материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе 2 статьи в научных журналах, индексируемых в базах данных Scopus. Результаты работы доложены на отечественных и международных конференциях.

Автореферат полностью соответствует основному содержанию диссертации и соответствует требованиям п. 25 «Положения о присуждении ученых степеней». Принципиальных замечаний по содержанию и изложению работы не возникло.

Заключение

Диссертационная работа Мидибера К.Ю. «Клинико-морфологические и молекулярно-генетические подтипы карциномы желудка диффузного типа», выполненная под руководством члена-корреспондента РАН, профессора, доктора медицинских наук Л.М. Михалевой, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача — определены клинико-морфологические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические характеристики подтипов карциномы желудка диффузного типа. Полученные результаты помогут более точно классифицировать карциному желудка диффузного типа, что позволит персонализировать тактику ведения пациентов, а также поспособствуют определению дальнейшего прогноза заболевания. Результаты диссертационного исследования имеют большое научно-практическое значение для патологической анатомии и практической медицины.

По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа Мидибера Константина Юрьевича соответствует требованиям п.9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (в ред. от 26.10.2023 г. № 1786), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 3.3.2. Патологическая анатомия, а сам автор данной работы заслуживает

присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности
3.3.2. Патологическая анатомия.

Заведующий патологоанатомическим отделением
ГБУЗ МКНЦ имени А. С. Логинова ДЗМ,
кандидат медицинских наук по специальности
14.01.12. Онкология

*Согласен на сбор, обработку, хранение и
передачу моих персональных данных*

Николай Сергеевич Карнаухов

«5» февраля 2024г

Подпись к.м.н. Карнаухова Николая Сергеевича «заверяю»

Ученый секретарь
ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ,
к.м.н



Т.А. Косачева

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы
«Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова
Департамента здравоохранения города Москвы».
Адрес организации: 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86, стр. 6. Телефон:
+7(495)304-30-39, E-mail: info@mknc.ru, адрес официального сайта
организации: www.mknc.ru