

ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, Аллахвердиева Арифа Керим оглы, руководителя отдела торакоабдоминальной хирургии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы» на диссертационную работу Козлова Вадима Викторовича «Клинические и молекулярно-генетические особенности немелкоклеточного рака легкого и их значение для диагностики и лечения у курящих и некурящих пациентов», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 1.5.4. Биохимия, 3.1.6. Онкология, лучевая терапия в диссертационный совет 24.1.242.02 на базе ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины».

Актуальность избранной темы

В современном мире все острее встает вопрос заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований. В свою очередь по оценке GLOBOCAN в 2020 году рак легкого является одной из наиболее часто диагностируемых злокачественных опухолей и основной причиной смерти от рака во всем мире. Несмотря на внедрение различных современных инструментальных методов диагностики рака легкого (КТ, МРТ, ПЭТ-КТ, ФБС, EBUS, EUS и др.), а также использования широкого спектра гистологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований примерно в 70% случаев рак легкого выявляется на III и IV стадии заболевания, что определяет негативный прогноз. Использование низкодозной компьютерной томографии в качестве скрининга доказал свою эффективность и позволил снизить смертность от рака легкого в ряде европейских стран и США, однако, пока широко не применяется в Российской Федерации.

Известно, что курение является основным этиологическим фактором рака легкого, хотя в последние годы отмечается интересный факт роста

заболеваемости среди некурящего населения. В этом контексте изучение молекулярных механизмов канцерогенеза у курящих и некурящих пациентов является актуальным направлением современной онкологической науки. Нужно отметить, что в клинической практике при определении плана диагностики и лечения рака легкого учитываются далеко не все молекулярные и клинические особенности этого заболевания, в частности влияние фактора курения, пола, гистотипа. Поиск новых молекулярных маркеров для диагностики и лечения немелкоклеточного рака легкого в зависимости от статуса курения стал предметом диссертационной работы Козлова Вадим Викторовича, что несомненно делает работу актуальной.

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

В результате проведенной исследовательской работы автор выносит на защиту пять положений и формулирует девять выводов. В первых двух положениях раскрываются клинические аспекты влияния гистотипа и курения на выживаемость больных НМРЛ и влияния этих факторов на частоту мутации в гене *EGFR*. В положении 3, 4 и 5 приведены экспериментальные данные изменения экспрессии *AhR* под воздействием бензо(а)пирена и его генов-мишеней, как на экспериментальных животных, так и в образцах опухолевой ткани пациентов с НМРЛ.

Большой эпидемиологический анализ и достаточный объем экспериментальных образцов позволил автору полноценно обосновать все научные положения, выносимые на защиту. Сформулированные в диссертационной работе выводы полностью соответствуют положениям, выносимым на защиту и в полной мере, отражают полученные результаты. Результаты получены при использовании современного оборудования и статистических методов, опубликованы в рецензируемых журналах, презентованы на конференциях разного уровня. Обоснованность выводов, положений и практических рекомендаций не вызывает сомнений.

Достоверность и новизна, полученных результатов

Оригинальность и новизна исследовательской работы Козлова В.В. заключается в ее комплексном подходе. На первом этапе проведен глобальный эпидемиологический обзор распространенности рака легкого в Новосибирской области и влияния разных клинических факторов (возраст, пол, гистотип, статус курения) на выживаемость пациентов. Данный подход позволил выявить группы пациентов с наиболее неблагоприятным прогнозом в зависимости от сочетания ряда клинических факторов. В основе экспериментальной части работы положен большой биоинформатический анализ экспрессии *AhR*, *AhRR*, *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP1B1*, *PD-L1*, *AhR*-зависимых и *PTEN*-регулирующих микроРНК, экспрессию *PTEN* в зависимости от курения. С помощью анализа базы данных TCGA автором впервые выявлены новые *AhR*-зависимые микроРНК в опухолевой ткани у пациентов НМРЛ и изучено изменение их экспрессии в зависимости от статуса курения. Результаты биоинформатического анализа были проверены на моделях экспериментальных животных и на образцах опухолевой ткани, полученных от пациентов. В работе впервые изучена экспрессия *PTEN* в опухолевой ткани, что позволяет потенциально использовать этот маркер в диагностических и терапевтических целях.

Теоретическая и практическая значимость полученных автором результатов

Практическая значимость работы заключается в возможности использования интервального забора плазмы крови больных с мутацией *EGFR* и получающих ингибиторы тирозинкиназы для выявления доклинического рецидива заболевания и своевременной смене терапевтической стратегии. В результате эпидемиологического исследования появилась возможность определять прогностически неблагоприятные группы пациентов, что также

может определять выбор терапии. Теоретическая значимость заключается в выявлении AhR-регулируемых генов в опухолях курящих и некурящих пациентов с НМРЛ, таких как *микроРНК*, *PD-L1*, а также микроРНК регулируемого гена *PTEN*, что лежит в основе выявления новых молекулярных маркеров ранней диагностики в зависимости от статуса курения пациента, а также использовании этих маркеров в качестве терапевтических мишеней.

Общая характеристика работы. Оценка содержания диссертации, её завершенность

Диссертация изложена в традиционном стиле на 280 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, включающих обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложений. Список литературы представлен 383 источниками, из которых 365 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 50 таблиц и 71 рисунка.

Во введении автор четко актуализирует проблему рака легкого, точно формулирует цели, задачи исследования, положения, выносимые на защиту. Излагается научная новизна, теоретическая и практическая ценность работы, личный вклад автора, а также сведения об апробации результатов исследования.

Глава «обзор литературы» начинается с обзора современной классификации рака легкого и эпидемиологии этого заболевания в мире. Описываются разнообразные факторы окружающей среды, в этом же разделе подробно изучен фактор курения. Далее проводится достаточно глубокий обзор молекулярных механизмов канцерогенеза легкого. Подробно изложена роль AhR, как мишени бензо(а)пирена, и описана активация как классического генотоксического пути канцерогенеза, так и различных эпигенетических

механизмов, в том числе роль микроРНК. Большая часть в обзоре отводится драйверному гену *EGFR* и современным возможностям таргетной терапии. Достаточно широко освещена проблема иммунного контроля в канцерогенезе легкого.

В главе «Материалы и методы исследования» подробно представлен клинический материал, методология забора материала его приготовление. Дизайн молекулярно-генетических методов представлен в виде наглядной блок-схемы. Следует отметить, что в работе использовался широкий спектр современных молекулярно-биологических, иммуногистохимических и иммунофлуоресцентных методов. Подробно описаны методы статистического анализа.

В главе «Результаты» приводится описание полученных эпидемиологических и молекулярно-генетических результатов исследования, а в следующей главе «Обсуждение результатов» произведено сопоставление собственных результатов с мировыми литературными данными. В конце этой главы представлена сводная таблица статистически значимых изменений экспрессии изучаемых молекулярных маркеров в зависимости от гистотипа и статуса курения.

В заключении кратко и тезисно подводятся основные итоги проделанной научной работы. Выводы логично вытекают из поставленных задач и результатов и полностью соответствуют положениям, выносимым на защиту. В конце диссертации представлены практические рекомендации, основанные на полученных результатах работы, также имеется приложение с двумя блок-схемами потенциальной диагностики и лечения рака легкого с учетом полученных результатов диссертационной работы.

Апробация результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, в том числе 2 патента на изобретение и 12 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, из них 6 статей в

журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Web of Science, Scopus).

Автореферат и опубликованные работы в полной мере отражают основные результаты диссертации.

В целом диссертационная работа выполнена на высоком методологическом уровне, хорошо продуман дизайн исследовательской работы, несомненно, получены новые научные результаты. Все это свидетельствует о большом личном вкладе автора. Диссертация написана хорошим литературным языком, результаты наглядно иллюстрированы графиками и таблицами. Диссертационная работа не вызывает вопросов и замечаний по форме, способу изложения и содержанию.

Заключение

Диссертационная работа Козлова Вадима Викторовича на тему «Клинические и молекулярно-генетические особенности немелкоклеточного рака легкого и их значение для диагностики и лечения у курящих и некурящих пациентов» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований решена актуальная проблема клинической онкологии - ранняя диагностика резистентности к таргетной терапии на основе «жидкой» биопсии, а также определены новые звенья канцерогенеза легкого в зависимости от статуса курения. Выявлены перспективные молекулярные маркеры диагностики и лечения рака легкого. По актуальности решаемой проблеме, широте использованных методов, новизне и достоверности результатов, научной и практической значимости диссертационная работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 18.03.2023 г. № 415), предъявляемым к диссертациям на соискание

ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждение ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 1.5.4. Биохимия, 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Официальный оппонент,
доктор медицинских наук, заведующий отделом торакоабдоминальной хирургии ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ,
д.м.н.

А.К. Аллахвердиев

«12» сентября 2023 г.

Согласен на сбор, обработку, хранение и передачу персональных данных в диссертационный совет 24.1.242.02 на базе федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»

Контактные данные: тел.: +79852104212; E-mail: arif.allakhverdiev@mail.ru
Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:
14.01.12. Онкология

Адрес места работы (индекс): 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86, стр.6.
Телефон: 8(495) 304-30-39, Email: info@mknc.ru, сайт: www.mknc.ru

Подпись д.м.н. Аллахвердиева А.К. заверяю

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

Косачева Т.А.

«12» сентября 2023 г.