

ОТЗЫВ

официального оппонента

**доктора медицинских наук Абакушиной Елены Вячеславовны
на диссертационную работу Новиковой Инны Арнольдовны на тему:
«Биологическая роль и прогностическая значимость клеточных и
молекулярных характеристик рака ободочной кишки»
на соискание ученой степени доктора медицинских наук
по специальности 3.1.6. - Онкология, лучевая терапия.**

Актуальность темы диссертационной работы

Данные современной статистики свидетельствуют о неуклонном росте во всем мире заболеваемости колоректальным раком (КРР) и, следовательно, неослабевающим интересе к данной проблеме. В эпоху прецизионной онкологии прогнозирование течения заболевания имеет важное значение, поскольку более радикальные подходы могут снизить качество жизни пациентов, с другой стороны, недостаточная эффективность лечения снижает продолжительность жизни больных.

Первым успешным шагом к персонализированной медицине КРР стало определение различных вариантов лечения, основанных на молекулярных характеристиках рака и стратификации пациентов. На современном этапе фундаментальная онкоиммунология достигла больших успехов в понимании сущности и в раскрытии механизмов формирования противоопухолевой иммунной защиты. Роль иммунной системы представляется весьма значимой для развития и распространения опухоли. С появлением вариантов иммунотерапии состояние иммунной системы на локальном и системном уровнях стало предметом все большего внимания исследователей. В современной науке сложилась концепция иммуноредактирования опухоли, которая предусматривает различную значимость факторов иммунной системы на этапах элиминации, равновесия и экспансии опухолевых клеток. Функция иммунной системы не является однозначной, факторы иммунитета могут играть как про- так и противоопухолевую роль.

Несмотря на то, что определение уровня циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) проводится в мире довольно широко, их значение для процесса метастазирования продолжает оставаться предметом дискуссий. С учетом того, что в метастазировании не последнюю и неоднозначную роль играет иммунная система, взаимосвязи ее показателей с уровнем ЦОК, а также опухолевых стволовых клеток (ОСК) представляют значительный научный интерес, который может иметь клинический выход в виде индивидуальных прогностических алгоритмов.

Для прогноза течения КРР традиционно используются критерии классификации системы TNM, состояние края резекции, специфические гистологические и молекулярные особенности. Однако, наблюдаются различия в результатах лечения среди пациентов одной и той же стадии заболевания, что требует поиска дополнительных маркеров для выявления и стратификации групп пациентов с более высоким риском неблагоприятного исхода.

В своей работе Новикова И.А. поднимает одну из важнейших проблем онкологии, связанную с изучением сложных клеточных и молекулярных аспектов прогрессирования опухолей толстой кишки. Диссертационное исследование Инны Арнольдовны является актуальным и своевременным. Оно посвящено изучению ОСК, ЦОК и иммунологическому микроокружению опухоли, молекулярно-генетическим характеристикам опухолевых клеток и возможности их использования для прогнозирования течения заболевания.

Достоверность и научная новизна диссертационного исследования

Достоверность полученных результатов диссертационной работы Новиковой И.А. не вызывает сомнения. В исследование включены данные о 351 больном раком ободочной кишки II, III и IV стадии заболевания с наличием неблагоприятных факторов прогноза. Используются гистологический, ИГХ, ИФА анализ, молекулярно-генетические и цитометрические методы исследования, профиль генной экспрессии, биоинформационный и регрессионный анализ данных. Достоверность

диссертационного исследования подтверждается использованием адекватных и современных методов статистического анализа.

В целом, научная новизна работы определяется получением новых данных, касающихся комплексного анализа уровня ЦОК в периферической крови и профиля транскрипционной активности микроРНК изолированных ЦОК, экспрессии маркеров ОСК и эпителиально-мезенхимального перехода в опухолевой ткани. Также впервые изучен системный и локальный иммунитет при различных уровнях ЦОК и ОСК у больных раком ободочной кишки. Выполнен биоинформационный анализ участия микроРНК в регуляции ЭМП и стволовклеточного опухолевого потенциала. Проведена оценка влияния изученных параметров на общую выживаемость больных раком ободочной кишки и риск развития неблагоприятных исходов заболевания.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Результаты диссертационного исследования Новиковой И.А. имеют несомненное практическое значение для медицины, могут быть использованы в онкологической практике и для стратификации пациентов на группы риска. Доказательством этого являются разработанные способ прогнозирования метастазирования при раке ободочной (патент RU 2613142) и способ прогнозирования риска неблагоприятного исхода рака ободочной кишки и ректосигмоидного отдела (патент RU 2772207).

В работе представлены данные о частоте выявления ЦОК у больных раком ободочной кишки и их взаимосвязи с клинико-морфологическими факторами прогноза и наличием мутации в гене KRAS. Изучены показатели системного иммунитета при наличии и отсутствии ЦОК с учетом стадии заболевания и вне зависимости от нее. Проанализирована экспрессия маркеров ОСК и ЭМП в опухолевой ткани и их взаимосвязь с клинико-морфологическими характеристиками опухоли. Проведен анализ показателей иммунологического микроокружения опухолевых клеток их иммунофенотипических характеристик при различной распространенности опухолевого процесса. Оценен профиль транскрипционной активности

микроРНК и уровень экспрессии генов-мишеней в опухолях больных раком ободочной кишки II-IV стадий, профиль транскрипционной активности микроРНК в ЦОК. Методом биоинформационного анализа автор показал участие выявленных микроРНК в регуляции эпителиально-мезенхимального перехода и стволовклеточного опухолевого потенциала. Показаны наиболее значимые параметры для оценки общей выживаемости и риска отдаленного метастазирования у больных раком ободочной кишки.

Исследование расширяет представления о вкладе опухолевых клеток и их микроокружения в прогрессирование опухолевого процесса. Дополнительно к известным клиническим факторам прогноза, позволяет расширить систему предикторов стратификации риска неблагоприятного исхода при раке ободочной кишки.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

В ходе проведенного исследования автором проанализирован обширный клинический материал, позволяющий обосновать выдвинутые им научные положения и выводы.

Поставленную цель в диссертационной работе следует считать достигнутой благодаря корректной методической основе. Полученные автором результаты, обладающие новизной – убедительны. Сформулированные по результатам исследования выводы – аргументированы. Каждый вывод обоснован, логично вытекает из содержания работы, соответствует поставленной задаче диссертации. Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, изложенных в диссертационной работе, не вызывают сомнений. Работа Новиковой И.А. является самостоятельным исследованием, основанным на значительном фактическом материале.

Объем и структура диссертации, оценка ее завершенности в целом

Диссертационная работа Новиковой И.А. построена по традиционному плану. Изложена на 346 страницах, выполнена в соответствии с требованиями, предъявляемыми ВАК, и содержит введение, обзор литературы, главу

материала и методов исследования, шесть глав результатов собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и библиографический указатель использованной литературы (615 источников, из которых - 47 отечественных и 568 зарубежных). Большинство источников за последние 5-10 лет. Диссертация хорошо иллюстрирована и содержит 61 рисунок и 97 таблиц, 5 клинических примеров.

Работа логически выстроена, содержит обобщенные в литературном обзоре разносторонние современные сведения о научных исследованиях по проблеме работы. Четко структурирован дизайн исследования, выделены группы больных и тщательно описаны методы исследования.

В диссертационной работе представлены математические модели оценки прогноза неблагоприятного исхода заболевания, риска и сроков развития отдаленного метастазирования по результатам оценки уровня ЦОК, экспрессии маркеров ОСК и ЭМП, генетического и иммунологического исследования. Работа иллюстрирована клиническими моделями и примерами их применения на практике.

Диссертационное исследование изложено логично, достаточно информативно и наукоемко. Стоит отметить хорошо продуманный дизайн исследования, отражающий все этапы работы, а также согласующийся с поставленными целью и задачами исследования. Выводы соответствуют поставленным задачам и полно отражают результаты, полученные в работе.

Автореферат диссертации полностью соответствует изложенным в работе положениям и отражает основные выводы диссертационного исследования.

Рекомендации по использованию результатов диссертационной работы

Результаты диссертационного исследования Новиковой И.А. могут быть использованы в практической деятельности онкологических лечебных учреждений, а также в научно-педагогической деятельности кафедр

онкологии и кафедр смежного профиля (иммунологии, патологической анатомии, клинической лабораторной диагностики).

Вопросы и замечания

Принципиальных замечаний к изложению и содержанию диссертационной работы Новиковой Инны Арнольдовны нет.

Вместе с тем, хотелось задать несколько вопросов:

1. Можно ли судить о работе системного и локального иммунитета у больных раком ободочной кишки по уровню ЦОК и ОСК? Имеет ли клиническую значимость количество данных клеток?

2. В исследовании Вы разработали способ прогнозирования метастазирования и риска неблагоприятного исхода при раке ободочной кишки. Позволяют ли полученные данные спрогнозировать риски неблагоприятных исходов при других локализациях злокачественного новообразования?

3. Почему, по Вашему мнению, наличие ЦОК у больных раком ободочной кишки связано с высоким уровнем НКТ клеток при снижении содержания НК-клеток за счет популяции 56dim, при возрастании 56bright клеток? Играть какую-то роль в патогенезе заболевания эти субпопуляции лимфоцитов?

Ответы на поставленные вопросы могут быть получены при дискуссии.

Заключение

Диссертационная работа Новиковой Инны Арнольдовны «Биологическая роль и прогностическая значимость клеточных и молекулярных характеристик рака ободочной кишки», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия, является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная проблема онкологии и лучевой терапии, результаты которой раскрывают биологические свойства опухоли ободочной кишки и ее микроокружения на молекулярно-генетическом, клеточном, тканевом и системном уровне

организма онкологических больных, что позволило разработать концепцию прогрессирования заболевания и создать прогностические алгоритмы риска летального исхода и отдаленного метастазирования рака ободочной кишки.

По своей актуальности и научной новизне, теоретической и практической значимости исследования, объему выполненных исследований, а также достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Новиковой Инны Арнольдовны полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016, №1168 от 01.10.2018, №1539 от 11.09.2021), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора наук, а автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия.

Официальный оппонент: заместитель генерального директора, руководитель отдела по разработке и исследованиям в области иммунологии ООО «Текон Медицинские приборы»,

доктор медицинских наук

Абак - Абакушина Елена Вячеславовна

« 25 » января 2023г.

Подпись доктора медицинских наук Абакушиной Елены Вячеславовны «заверяю»

Генеральный директор ООО «Текон МП» - управляющей организации ООО «Текон МТ»

..... Пресняков В.В.



Контактная информация: Общество с ограниченной ответственностью «Текон Медицинские приборы» (ООО «Текон МП»), отдел по разработке и исследованиям в области иммунологии.

123298 РФ, г. Москва, ул. 3-я Хорошевская д.16, корп.2, тел.: +7(495)730-41-12;

email: abakushina@tecon.ru