



Проректор  
по научной работе и инновациям  
ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России

д.м.н.  
К.Б. Мирзаев  
2023 г.

### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно–практической ценности диссертационной работы Кузьмина Юрия Борисовича «Растворимая форма супрессора активации Т-клеток VISTA в сыворотке крови как маркер при новообразованиях костей», представленной на соискание ученой степени

кандидата биологических наук по специальности

3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика

#### **Актуальность темы выполненной работы**

Актуальность выполняемого диссертационного исследования Кузьминым Ю.Б., не вызывает сомнения так как обусловлено необходимостью изучения новых лабораторных маркеров, которые могут быть использованы в диагностике, оценке клиническое течение онкологических заболеваний и их прогнозе. В настоящее время разработка и внедрение неинвазивных лабораторных методов исследований при новообразованиях костей в последние годы становится актуальной задачей клинической лабораторной диагностики. Так как диагностика сарком костей остается одной из сложных проблем онкологии ввиду гетерогенности этих опухолей и агрессивного клинического течения заболеваний, неблагоприятного прогноза и резистентности к проводимому лечению. Высокий процент развития рецидивов у больных злокачественными опухолями костей приводит к необходимости поиска новых лабораторных маркеров, которые помогают в ранней диагностике этих новообразований, а также в оценке их прогноза.

Известно, что механизмы развития онкологических заболеваний тесно связаны с экспрессией так называемых «контрольных точек иммунитета» (immune checkpoint), которые способствуют «ускользанию» опухоли от иммунного ответа. Поэтому в последнее десятилетие в дополнение к методам лекарственной терапии и хирургическому лечению, больным саркомами костей активно внедряются современные иммунотерапевтические препараты, направленные на подавление контрольных точек иммунитета.

В регуляции противоопухолевого иммунитета важная роль принадлежит недавно открытой контрольной точке иммунитета, VISTA (V-domain immunoglobulin suppressor of T cell activation) - новая отрицательная иммунная контрольная точка, гомологичная запрограммированному лиганду клеточной смерти 1 (PD-L1) и принадлежащая семейству B7.

Особый интерес представляют сравнительные исследования растворимой формы sVISTA в периферической крови здоровых доноров и больных различными онкологическими заболеваниями, в том числе и злокачественными опухолями костей.

В предварительных исследованиях показано, что клетки остеосаркомы экспрессируют VISTA и, предположительно, последние могут принимать активное участие в процессах инвазивного роста этих новообразований. В настоящее время различные представители семейства контрольных точек иммунитета рассматривают как возможные маркеры прогноза злокачественных новообразований. Следует отметить, что в литературе представлены единичные клинические работы по изучению уровней растворимой формы VISTA при новообразованиях костей. Исследование sVISTA в сыворотке крови больных первичными саркомами костей в перспективе сможет стать дополнительным критерием не только для оценки клинического течения заболевания и прогноза, но и служить мишенью соответствующей целенаправленной иммунотерапии. При этом, детальный механизм возникновения этих молекул в сыворотке крови в настоящее время неизвестен, а результаты большинства исследований носят противоречивый

характер и отличаются в зависимости от типа опухоли. Поэтому более детальное исследование sVISTA на репрезентативной выборке пациентов с учетом основных клинических и морфологических характеристик опухоли является актуальным.

Все вышеизложенное свидетельствует об актуальности изучения роли растворимой формы программируемой гибели клеток sVISTA контрольной точки иммунитета VISTA у больных новообразованиями костей, а также связи маркера этой системы с клиническим течением и прогнозом заболевания.

Основой проведенного диссертационного исследования было комплексное иммуноферментное исследование содержания растворимой формы отрицательной иммунной контрольной точки sVISTA и ее ассоциации с биохимическими маркерами: рецептором sPD-1, лигандами sPD-L1 и sRANKL, выполненной с использованием современного оборудования и методик. Полученные данные указывают на высокую значимость использования этих маркеров не только как дополнительных диагностических критериев заболевания, его клинического течения и оценки прогноза, но и позволит выделить группу пациентов, нуждающихся в пристальном наблюдении и более эффективных целенаправленных таргетных методов терапии.

В связи с этим, актуальной научной задачей является изучение и внедрение эффективных лабораторных сывороточных маркеров для диагностики и оценки прогноза первичных опухолей костей. С этой точки зрения диссертационная работа Кузьмина Ю.Б., направленная на оценку клинико-лабораторной значимости иммуноферментного определения содержания растворимой формы sVISTA в сыворотке крови больных новообразованиями костей, соответствует уровню задач, решаемых в кандидатских диссертациях.

## **Теоретическая и практическая ценность диссертации**

Научная и практическая ценность исследования заключается в том, что впервые на большом клиническом материале (125 больных первичными злокачественными и пограничными опухолями костей) проведено одновременное сравнительное иммуноферментное исследование содержания sVISTA в сыворотке крови больных опухолями костей с учетом их связи с основными клиническими и морфологическими характеристиками заболевания, прогнозом.

Данные, полученные в результате проведенной работы, расширяют представление о роли растворимой формы sVISTA в оценке клинического течения и прогноза общей выживаемости больных первичными злокачественными новообразованиями костей, а также их связи с ключевыми клинико-морфологическими характеристиками опухоли.

Одним из важных теоретических выводов, который необходимо сделать на основании данных представленного исследования, заключается в том, что исходные до лечения концентрации растворимой формы новой отрицательной иммунной контрольной точки sVISTA достоверно снижены в сыворотке крови больных первичными злокачественными новообразованиями костей по сравнению со здоровыми донорами соответствующего возраста и пола.

Так же важным следует выделить тот факт, что в исследовании было установлено соотношение медиан sPD-L1/sVISTA статистически значимо выше в группе больных новообразованиями костей по сравнению с контролем. Автором отмечена выраженная тенденция к различию концентраций sPD-1 в подгруппах больных новообразованиями костей с уровнями sVISTA менее и более 2,0 нг/мл. Обнаружено статистически значимое различие медиан концентраций sPD-L1 в подгруппах больных новообразованиями костей с уровнями sVISTA менее и более 2,0 нг/мл. Концентрации sRANKL не показали различий при уровнях sVISTA менее и



более 2,0 нг/мл, исследованных в сыворотке крови больных новообразованиями костей.

Таким образом, полученные в исследовании данные свидетельствуют об определенных связях исследованного sVISTA сыворотки крови с основными клинико-морфологическими характеристика новообразований костей, а также с sPD-1, sPD-L1 и sRANKL.

Статистически значимые и четко сформулированные выводы, а также практические рекомендации диссертации базируются на результатах проведенных исследований и логически вытекают из поставленных задач. Результаты дают основание считать, что полученные соискателем Кузьминым Ю.Б. данные являются новыми и статистически значимыми.

Представленная диссертационная работа соответствует специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика и является клинико-лабораторным исследованием роли уровня растворимой формы супрессора активации Т-клеток VISTA в сыворотке крови больных первичными опухолями костей, выявлением связи этого маркера с развитием и прогрессией онкологического процесса в организме человека. Тема работы, использованные методы и материалы, полученные результаты и их обсуждение, выводы и практические рекомендации соответствуют паспорту специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика.

### **Общая характеристика работы**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследований», 2 глав «Результатов собственных исследований», обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и указателя цитируемой литературы. Общий объем диссертации 138 листов машинописного текста, иллюстрирован 30 таблицами и 37 рисунками. Указатель литературы содержит 210 источников, из них 21 работа отечественных и 189 зарубежных авторов.

## **Значимость полученных соискателем результатов для развития клинической лабораторной диагностики**

Значимость диссертационного исследования Ю.Б. Кузьмина определяется тем, что полученные результаты расширяют представление об отрицательной иммунной контрольной точке иммунитета VISTA у онкологических больных, а также указывают на необходимость дальнейшего изучения возможностей раннего прогнозирования клинического течения опухолевого процесса с целью снижения частоты развития рецидивов, осложнений и увеличения показателей выживаемости у данной категории пациентов.

Практическая значимость исследования обусловлена выявлением изучаемого биохимического лабораторного маркера (sVISTA), который связан с отдаленными результатами лечения больных злокачественными новообразованиями костей. Полученные лабораторные данные позволяют оптимизировать диагностический и лечебный алгоритмы при опухолях костей с учетом биологических характеристик новообразований.

Сформулированные цель, задачи, научные положения и рекомендации работы обоснованы и подтверждаются материалами диссертации. Выводы соответствуют задачам диссертационной работы. Статистическая значимость результатов исследований обеспечена глубокой проработкой литературных источников, как отечественных, так и зарубежных, посвященных изучаемой проблеме, применением совокупности современных методов соответственно цели, задачам и логике исследования, качественным анализом исходных данных, репрезентативным объемом выборки обследованных лиц.

В исследование включено 112 больных злокачественными новообразованиями (саркомами) костей в возрасте от 6 до 73 лет, 13 больных пограничными новообразованиями (гигантоклеточная опухоль) костей в возрасте от 24 до 43 лет. Группу контроля составили 42 практически здоровых донора в возрасте от 6 по 76 лет. Клинический диагноз «опухоль

кости» подтвержден данными морфологического исследования опухоли и ее регионарных метастазов.

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО МГМСУ имени А.И. Евдокимова Минздрава России. У всех участников получено информированное согласие перед началом исследования.

Статистическая значимость полученных данных не вызывает сомнений. По материалам диссертации опубликованы 13 печатных работ, 4 из них в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертационных исследований по специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика. В опубликованных работах в полной мере изложены основные положения диссертации.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты диссертационного исследования рекомендуется использовать в практической деятельности отделений онкологии, а также в учебном процессе на занятиях с ординаторами, аспирантами, онкологами, врачами клинической лабораторной диагностики, в материалах лекций и семинаров, по специальности «Клиническая лабораторная диагностика».

Результаты исследований, полученные при выполнении диссертации, следует опубликовать в виде методических рекомендаций для использования в практической деятельности специалистами онкологами, а также врачами клинической лабораторной диагностики.

Материалы диссертации используются на лекционных, семинарских занятиях с курсантами циклов повышения квалификации врачей на кафедре клинической биохимии и лабораторной диагностики ГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ.

### **Замечания по работе**

Принципиальных замечаний по оформлению и стилю нет. В работе имеются единичные стилистические погрешности, опечатки. Однако эти недочеты не оказывают существенного влияния на восприятие текста в целом, и не уменьшают научной и практической значимости проведенного диссертационного исследования.

### **Заключение**

Диссертация Кузьмина Юрия Борисовича на тему «Растворимая форма супрессора активации Т-клеток VISTA в сыворотке крови как маркер при новообразованиях костей» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований решена актуальная задача, имеющая существенное значение для клинической медицины и клинической лабораторной диагностики, направленная на совершенствование методов диагностики, динамического наблюдения за клиническим течением сарком костей и оценки их прогноза. Анализ данных по исследованию сывороточных лабораторных маркеров у больных злокачественными опухолями костей позволил выделить группу пациентов высокого риска, которые нуждаются в адьювантной терапии после операции, а в последующем в более пристальном наблюдении.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов, представленная работа соответствует требованиям пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней от 24.09.2013 года № 842 (с изменениями), утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а автор, Кузьмин Юрий Борисович заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика.





**Информация о лице, утвердившем отзыв ведущей организации.**

Мирзаев Карин Бадавиевич,  
доктор медицинских наук,  
Основное место работы - ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Проректор по научной работе и инновациям  
123993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.  
Тел. +7 (499) 252-21-04, E-mail: [rmapo@rmapo.ru](mailto:rmapo@rmapo.ru)

Даю согласие на обработку персональных данных \_\_\_\_\_

Подпись доктора медицинских наук Мирзаева Карина Бадавиевича, заверяю

Ученый секретарь  
ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор



Чеботарёва Т.А.