



Проректор
по научной работе и инновациям
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России

Д.М.Н.

К.Б. Мирзаев

2024 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 Масленникова Владимира Валерьевича «Клинико-лабораторное значение экспрессии PD-L1 в опухоли и sPD-1, sPD-L1 в сыворотке крови больных колоректальным раком», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика

Актуальность темы выполненной работы

Актуальность выполняемого диссертационного исследования Масленникова В.В. обусловлена высокой значимостью разработки и внедрения в клиническую практику новых лабораторных маркеров, необходимых в диагностике, оценке клинического течения онкологических заболеваний и их прогнозе. Диагностика опухолей толстой кишки остается одной из сложных проблем онкологии ввиду гетерогенности этих новообразований и агрессивного клинического течения заболеваний, неблагоприятного прогноза и резистентности к проводимому лечению. Высокий процент развития рецидивов у больных злокачественными опухолями толстой кишки мотивирует ученых различных стран разрабатывать новые лабораторные маркеры ранней диагностики этих новообразований, а также оценки прогноза их развития.

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 хирургического и лекарственного лечения больных колоректальным раком активно внедряются современные иммунотерапевтические препараты, направленные на подавление контрольных точек иммунитета.

В регуляции противоопухолевого иммунитета важная роль принадлежит недавно открытой контрольной точке иммунитета PD-1/PD-L1 – новая отрицательная иммунная контрольная точка, гомологичная лиганду запрограммированной клеточной гибели 1 (PD-L1) и принадлежащая семейству B7.

Особый интерес представляют сравнительные исследования растворимых форм рецептора программируемой гибели клетки sPD-1 и его лиганда sPD-L1 в периферической

крови здоровых доноров и больных различными онкологическими заболеваниями, в том числе и злокачественными опухолями толстой кишки.

В предварительных исследованиях показано, что клетки колоректального рака экспрессируют лиганд PD-L1 который, предположительно, может 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 растворимых форм рецептора sPD-1 и лиганда sPD-L1 при новообразованиях толстой кишки. Исследование sPD-1 и sPD-L1 в сыворотке крови больных колоректальным раком в перспективе может стать дополнительным критерием не только для оценки клинического течения заболевания и прогноза, но и для оценки 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. В силу этого более детальное исследование sPD-1 и sPD-L1 на репрезентативной выборке пациентов с учетом основных клинических и морфологических характеристик опухоли является актуальным.

Все вышеизложенное свидетельствует об актуальности изучения роли растворимых форм рецептора и лиганда программируемой гибели клеток sPD-1 и sPD-L1 контрольной точки иммунитета PD-1/PD-L1 у больных новообразованиями толстой кишки, а также связи маркеров этой системы с клиническим течением и прогнозом заболевания.

Основой проведенного диссертационного исследования явилось комплексное иммуноферментное исследование содержания основных компонентов растворимых форм рецептора sPD-1 и его лиганда sPD-L1 контрольной точки иммунитета PD-1/PD-L1 и их ассоциации с основными клиническими и морфологическими характеристиками заболевания и прогнозом, 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 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 толстой кишки. С этой точки зрения диссертационная работа Масленникова В.В., направленная на оценку клинико-лабораторной значимости иммуноферментного определения содержания растворимых форм sPD-1 и sPD-L1 в сыворотке крови больных новообразованиями толстой кишки, 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 (160 больных первичными злокачественными и доброкачественными опухолями толстой кишки) проведено одновременное сравнительное иммуноферментное исследование содержания sPD-1, sPD-L1 в сыворотке

крови и экспрессии PD-L1 в ткани опухоли с учетом их ассоциации с основными клиническими и морфологическими характеристиками заболевания и прогнозом.

Данные, полученные в результате проведенной работы, расширяют представление о роли растворимых форм sPD-1, sPD-L1 в сыворотке крови и экспрессии в опухоли PD-L1 в оценке клинического течения и прогноза общей выживаемости больных первичными злокачественными новообразованиями толстой кишки, а также их связи с ключевыми клинико-морфологическими характеристиками опухоли.

Один из важных теоретических выводов представленного исследования, заключается в том, что исходные до лечения концентрации sPD-L1 и sPD-1 в сыворотке крови здоровых людей достоверно выше, по сравнению с больными колоректальным раком и не отличались при доброкачественных и злокачественных опухолях толстой кишки. При этом, сывороточные уровни sPD-L1 были достоверно ниже у женщин, по сравнению с мужчинами, как в контроле, так и у больных новообразованиями толстой кишки независимо от характера выявленной опухоли.

Также важным следует выделить тот факт, что уровни sPD-L1 связаны прямой корреляционной зависимостью с возрастом пациентов и размером опухоли, и не отражают гистологическое строение и степень дифференцировки колоректального рака, не связаны с критериями N и M системы TNM, однако достоверно повышены у пациентов с выявленными метастазами, что позволяет сделать вывод о неблагоприятном значении высоких уровней сывороточного маркера sPD-L1. В отличие от лиганда sPD-L1, концентрации sPD-1 не зависели от пола во всех обследованных группах пациентов и здоровых доноров, но были связаны прямой корреляционной зависимостью с возрастом больных опухолями толстой кишки и не отражали анатомическую локализацию опухоли в толстой кишке. Кроме того, обнаружена прямая статистически значимая ассоциация между концентрациями sPD-1 и sPD-L1, которая ослабевала до незначимой величины при G-3, T4, N2, M1 в группе больных колоректальным раком.

Автор выявил экспрессию PD-L1 в 26% клеток опухоли больных колоректальным раком, уровни которой ассоциировали только со стадией новообразования. Высокая инфильтрация PD-L1+ клеток стромы опухоли была обнаружена в 29% образцов и низкая - в 35% и коррелировала только со стадией заболевания: при начальных I-II стадиях колоректального рака чаще наблюдали высокую экспрессию PD-L1 в клетках стромы опухоли по сравнению с поздними III-IV стадиями. При этом не обнаружено достоверной ассоциации между сывороточными концентрациями sPD-L1 и уровнями экспрессии PD-L1 в опухоли больных колоректальным раком.

С практической точки зрения, следует отметить тот факт, что с неблагоприятным прогнозом общей выживаемости больных колоректальным раком были связаны высокие ($\geq 9,6$ пг/мл) до лечения уровни лиганда sPD-L1.

Таким образом, полученные в исследовании данные свидетельствуют об определенной связи исследованных sPD-1 и sPD-L1 сыворотки крови с основными клинико-морфологическими характеристиками новообразований толстой кишки, не связаны с экспрессией PD-L1 опухолевыми клетками, но высокие уровни сывороточного лиганда sPD-L1 ассоциированы с неблагоприятным прогнозом заболевания.

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 Масленниковым В.В. данные являются новыми и статистически значимыми.

Представленная диссертационная работа соответствует специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика и является клинико-лабораторным исследованием роли уровня растворимых форм рецептора программируемой гибели клетки sPD-1 и его лиганда sPD-L1 в сыворотке крови, а также экспрессии PD-L1 клетками опухоли у больных первичными опухолями толстой кишки, выявлением связи этих маркеров 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

По структуре диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследований», главы «Результаты собственных исследований», обсуждения полученных результатов, выводов практических рекомендаций и указателя цитируемой литературы. Объем диссертации – 125 листов машинописного текста, включает 20 таблиц и 32 рисунка. Указатель литературы содержит 226 источников, из них 41 работа отечественных и 187 зарубежных авторов.

Значимость полученных соискателем результатов для развития клинической лабораторной диагностики

Значимость диссертационного исследования В.В. Масленникова определяется тем, что полученные результаты расширяют представление о роли растворимых форм sPD-1 и sPD-L1 контрольной точки иммунитета PD-1/PD-L1 и экспрессии PD-L1 клетками опухоли 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, а также выделения группы пациентов, которым показана целенаправленная иммунотерапия.

Практическая значимость исследования обусловлена выявлением изучаемых сывороточных биохимических (sPD-1, sPD-L1) и тканевого (экспрессии PD-L1) маркеров, которые связаны с отдаленными результатами лечения больных злокачественными новообразованиями толстой кишки. Полученные лабораторные данные позволяют оптимизировать диагностический и лечебный алгоритмы при колоректальном раке 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 160 больных опухолями толстой кишки (из них 15 с доброкачественными новообразованиями и 145 с колоректальным раком) в возрасте от 27

до 85 лет и 52 практически здоровых донора (25 мужчин и 27 женщин), составивших группу контроля в возрасте от 19 до 82 лет. Клинический диагноз «опухоль толстой кишки» подтвержден данными морфологического исследования опухоли и ее регионарных метастазов согласно Международным критериям морфологической диагностики опухолей желудочно-кишечного тракта (ВОЗ, 2020 г.).

Статистическая значимость полученных данных не вызывает сомнений. По материалам диссертации опубликованы 7 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 ФГБОУ ВО «Российский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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 Масленникова Владимира Валерьевич на тему «Клинико-лабораторное значение экспрессии PD-L1 в опухоли и sPD-1, sPD-L1 в сыворотке крови больных колоректальным раком» 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 колоректального рака и оценки его прогноза. Анализ данных по исследованию сывороточных лабораторных маркеров у больных злокачественными опухолями толстой кишки позволил выделить группу пациентов

высокого риска, которые нуждаются в адъювантной 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, Масленников Владимир Валерьевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика.

Отзыв на диссертацию заслушан, обсужден и утвержден на научной конференции кафедры клинической лабораторной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации протокол № 11 от 21 мая 2024 г.

Заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом лабораторной иммунологии
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России
доктор медицинских наук



Годков М.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

123993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.
Тел. +7 (495) 945-84-00; +7 (495) 945-82-22.
E-mail: m.godkov@fedlab.ru

Подпись д.м.н. Годкова Михаила Андреевича удостоверяю

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



Чеботарева Т.А.

«31» мая 2024

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

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



Чеботарева Т.А.