

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Кузьмина Юрия Борисовича на тему
«Растворимая форма супрессора активации Т-клеток VISTA в
сыворотке крови как маркер при новообразованиях костей»

на соискание ученой степени кандидата биологических наук
(3.2.8. –Клиническая лабораторная диагностика)

Актуальным направлением в современной клинической лабораторной диагностике онкологических заболеваний являются исследования клеточных сигнальных систем, связанных с ключевыми характеристиками опухолевого процесса. Так называемые контрольные точки иммунитета, по мнению большинства исследователей, связаны со многими изменениями в первичной опухоли и ее микроокружении и способствуют прогрессированию онкологического процесса. Таким образом контрольные точки иммунитета представляют различные молекулы, способные регулировать у человека развитие иммунной реакции.

Особый интерес представляет новая отрицательная иммунная контрольная точка VISTA, которая подобна лиганду клеточной смерти I(PD-L1) и относится к семейству B7. Известно, что механизмы, связанные с экспрессией контрольных точек иммунитета, могут быть использованы опухолью для ускользания от иммунного ответа. Как рецептор, VISTA экспрессируется на антигенпрезентирующих клетках и связывает неизвестный рецептор на Т-клетках, чтобы ингибировать последующую активацию Т-клеток. Взаимодействие с VISTA может приводить к гибели Т-клеток или снижать активацию сигнальных путей, активируемых Т-клеточным рецептором ((TCR) и их пролиферации. Именно поэтому блокирование VISTA может способствовать увеличению числа Т-клеток, специфичных к опухолевым антигенам, а также повышению их активности в микроокружении опухоли. В ряде исследований показано, что VISTA тесно связана с развитием таких опухолей человека, как меланома, рак простаты, поджелудочной железы, яичников, эндометрия и немелкоклеточного рака легкого. Кроме этого, костеобразующие остеосаркомы экспрессируют VISTA и предполагают, что данный белок может участвовать в процессах инвазии и метастазирования этих опухолей.

Цель исследования заключалась в оценке эффективности лабораторной диагностики и возможности прогноза злокачественных новообразований костей на основании анализа частоты выявления и содержания растворимой формы супрессора активации Т-клеток VISTA в сыворотке крови пациентов с опухолями костей, его связи с основными клиническими и морфологическими характеристиками опухолей.

Автором проведена работа по оценке разработанности проблемы, установлено, что в современной литературе представлено мало клинических исследований по изучению sVISTA при опухолях костей. Исходя из анализа научных исследования, различные контрольные точки иммунитета рассматриваются как возможные маркеры прогноза злокачественных образований.

На основании изученной автором литературы представляется чрезвычайно важным, что sVISTA у больных саркомами костей может стать перспективным маркером в оценке клинического течения заболевания и прогноза, а также может служить мишенью соответствующей целенаправленной иммунотерапии.

На основании анализа научных публикаций и результатов ранее проведенных исследований были сформулированы задачи исследования :

1. Сравнить уровни растворимой формы супрессора активации Т клеток VISTA в крови лиц контрольной группы и пациентов с опухолями костей.
2. Оценить различия уровней супрессора активации Т клеток VISTA в группах больных новообразованиями костей в зависимости от морфологии и степени дифференцировки опухоли, распространенности опухолевого процесса.
3. Установить взаимосвязь исследованных показателей (sVISTA, sPD-1, sPD-L1 и sRANKL) с основными клиническими и морфологическими особенностями опухолей костей в группе пациентов с пограничными и злокачественными опухолями костей.
4. Оценить прогностическую значимость уровней sVISTA в сыворотке крови на основе анализа их связи с показателями общей выживаемости больных первичными злокачественными опухолями костей.

Поставленные задачи соответствуют научной новизне и теоретической значимости работы. Практическая значимость работы состоит в расширении клинко-лабораторной диагностики больных первичными злокачественными опухолями костей, что позволит снизить риск ошибок при дифференциальной диагностике различных видов этого заболевания и назначить обоснованное лечение.

Для реализации цели исследования и обоснования основных положений автором были использованы анализ литературы, лабораторные методы и методы статистической обработки данных, построение статистических графиков и др.

В исследовании приняли участие 125 пациентов злокачественными и пограничными опухолями костей в возрасте от 6 до 73 лет: хордома (14), остеосаркома (52), хондросаркома (31), саркома Юинга (15), пограничная

гигантоклеточная опухоль (13). Группу контроля составили 42 практически здоровых донора (19 мужчин, 23 женщины) в возрасте от 6 до 76 лет. Автором лично проводился забор материалов и биохимические исследования у больных и здоровых доноров. Лабораторные исследования выполнялись в соответствии с правилами проведения контроля качества. Все вычисления и расчеты показателей проводились в отделе информационных технологий ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Автореферат диссертации содержит общую характеристику работы, сведения о новизне, теоретической и практической значимости, положения, основные результаты, выводы исследования и практические рекомендации.

Материалы научного исследования изложены в 13 научных публикациях, включая 4 статьи в рецензируемых российских изданиях по специальности клиническая лабораторная диагностика (биологические науки), рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

Полученные результаты исследования внедрены в клиническую практику лаборатории клинической биохимии ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и отдела лабораторной диагностики ФБГУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России. 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.

Вывод: в качестве замечания, следует отметить отсутствие в реферате наименования лечебной базы и периода проведения обследования вышеуказанных групп пациентов. Других замечаний по оформлению и представлению основных результатов исследования в автореферате нет. Рецензируемая работа представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой решена научная проблема, имеющая важное значение для проведения лабораторной диагностики и прогноза злокачественных новообразований костей, что позволит с высокой степенью вероятности определять возможность развития заболеваний, своевременно назначить соответствующую терапию и тем самым решить важную социально-значимую задачу по улучшению качества медицинской помощи данной категории пациентов.

Автореферат и диссертационная работа соответствуют требованиям Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. №842, а Кузьмин Юрий Борисович заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.8. – клиническая лабораторная диагностика.

Отзыв подготовлен Марченко Татьяной Андреевной, главным научным сотрудником 4 НИЦ ФГБУ ВНИИ ГОЧС (ФЦ), доктором медицинских наук, профессором.

Главный научный сотрудник
4 научно-исследовательского центра
ФГБУ «Всероссийский научно-исследовательский
институт по проблемам гражданской обороны
и чрезвычайных ситуаций МЧС России»
(Федеральный центр науки и высоких технологий),
Доктор медицинских наук, профессор
Марченко Татьяна Андреевна
«25» мая 2023 года

Подпись доктора медицинских наук, профессора
Т.А. Марченко заверяю
Начальник отдела кадров
ФГБУ ВНИИ ГОЧС (ФЦ) «Всероссийский
научно-исследовательский институт по
проблемам гражданской обороны и
чрезвычайных ситуаций МЧС России
(федеральный центр науки и высоких
технологий)»
Чернякова А.Г.



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт по проблемам гражданской обороны и чрезвычайных ситуаций МЧС России (ФГБУ ВНИИ ГОЧС (ФЦ))
121352 Российская Федерация г. Москва, ул. Давыдовская, д. 7
Тел. +7 (495) 287-73-05
e-mail: vniigochs@vniigochs.ru