

УТВЕРЖДАЮ
Директор
ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»,
Академик РАН, д-р. мед. наук, профессор



К.В. Котенко
05 2025 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертации Наумова Сергея Сергеевича «Экспрессия иммунорегуляторных белков PD-L1, CTLA-4, LAG3 и параметры опухолевого микроокружения при раке толстой кишки», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. Патологическая анатомия в диссертационный совет Д21.2.046.05 на базе ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Актуальность темы выполненной работы и ее связь с соответствующей отраслью науки и практической деятельности

На сегодняшний день рак толстой кишки представляет собой одну из ведущих причин онкологической заболеваемости и смертности во всем мире. По данным глобальных эпидемиологических исследований, данная нозология стабильно входит в тройку наиболее часто диагностируемых злокачественных новообразований, уступая лишь раку легкого и молочной железы, а в некоторых странах занимает первое место среди онкологических заболеваний желудочно-кишечного тракта. Устойчиво высокий уровень заболеваемости сохраняется как в развитых странах, так и в ряде регионов с переходной экономикой, включая Российскую Федерацию, где ежегодно регистрируется более 60 тысяч новых случаев колоректального рака. При этом отмечается тенденция к омоложению контингента пациентов и увеличению доли

локализованных форм заболевания, требующих высокоточной морфологической и молекулярной верификации.

Клиническое течение рака толстой кишки во многом определяется гетерогенностью его морфологических и молекулярных характеристик. Современная клинко-патоморфологическая стратификация включает такие параметры, как локализация опухоли, стадия по системе pTNM, гистологический тип, степень дифференцировки, наличие сосудистой и периневральной инвазии, а также феномен опухолевого почкования (tumor budding) на инвазивном фронте. Существенную роль в прогнозировании течения болезни и выборе лечебной тактики играют молекулярные маркеры, в частности статус системы репарации неспаренных оснований (MMR): опухоли с дефицитом белков репарации (dMMR) демонстрируют иную биологию и клинический отклик по сравнению с опухолями с профицитом этих белков (pMMR).

На этом фоне все большую значимость приобретает изучение иммунного микроокружения опухоли, включая количественные и качественные характеристики лимфоцитарной и макрофагальной инфильтрации, а также экспрессию белков иммунных контрольных точек (PD-L1, CTLA-4, LAG-3), способных выступать как прогностическими, так и потенциально терапевтическими маркерами. Несмотря на то, что dMMR-опухоли характеризуются лучшим прогнозом и большей чувствительностью к иммунной терапии, они также подвержены гематогенному и лимфогенному метастазированию, что диктует необходимость дальнейшего уточнения прогностически значимых морфологических и иммунологических характеристик.

Таким образом, системное изучение взаимодействия опухолевых клеток и компонентов микроокружения, включая экспрессию иммунорегуляторных белков, в контексте MMR-статуса опухоли остается актуальной научной задачей, имеющей высокую значимость как для понимания биологии

колоректального рака, так и для совершенствования персонализированных подходов к лечению и прогнозированию заболевания.

Новизна исследования и полученных автором результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа С.С. Наумова представляет собой оригинальное исследование, в котором впервые проведен комплексный морфологический и иммуногистохимический анализ опухолевого микроокружения при раке толстой кишки с учетом молекулярного подтипа опухоли по статусу системы репарации неспаренных нуклеотидов (pMMR/dMMR). Полученные данные имеют значимую научную новизну и вносят вклад в развитие современных представлений о роли иммунного микроокружения в прогрессии колоректального рака.

Автором впервые установлено, что феномен опухолевого почкования (tumor budding) ассоциирован с более высокой частотой лимфоваскулярной инвазии и регионарного метастазирования, однако не зависит от статуса MMR. При этом выраженность опухолевого почкования коррелирует с увеличением вероятности отдаленного метастазирования, что подчеркивает его значение как независимого морфологического прогностического признака.

Новым и важным наблюдением стало выявление более высокой экспрессии иммунных контрольных точек PD-L1, CTLA-4 и LAG-3 в клетках опухолевого микроокружения на инвазивном фронте dMMR-аденокарцином по сравнению с опухолями pMMR-типа. Это позволяет предполагать наличие повышенной иммунной активности и потенциальной чувствительности таких опухолей к иммунотерапии.

Кроме того, впервые показано достоверное преобладание CD163+ макрофагов как в центре опухоли, так и на ее инвазивном крае при dMMR-статусе, что указывает на вовлечение проопухолевых компонентов врожденного иммунного ответа в биологию этих новообразований.

Автором установлена статистически значимая взаимосвязь между экспрессией иммунных контрольных точек и плотностью инфильтрации различными субпопуляциями лимфоцитов: при dMMR-опухолях преобладали CD3⁺ лимфоциты, тогда как в pMMR-карциномах экспрессия PD-L1, CTLA-4 и LAG-3 была связана с плотностью CD8⁺ инфильтрации. Также впервые выявлено, что соотношение CD3⁺/CD8⁺ Т-клеток достоверно выше в опухолях с dMMR-фенотипом, что может отражать особенности иммунного реагирования при данном подтипе опухоли.

Особый интерес представляет продемонстрированная автором обратная корреляционная зависимость между плотностью лимфоцитов CD8⁺PD-L1⁺ и CD8⁺LAG3⁺ и количеством метастатически пораженных регионарных лимфатических узлов, что может быть использовано в качестве прогностического маркера риска метастазирования.

На основании интегрального анализа полученных морфологических и иммуногистохимических данных автором предложены и реализованы две математические прогностические модели, позволяющие оценить риск гематогенного метастазирования у больных раком толстой кишки. Первая модель основана на данных световой микроскопии и характеризуется высокой прогностической точностью (чувствительность 80%, специфичность 85%), вторая — на параметрах мультиплексного иммуногистохимического анализа (чувствительность - 70% и специфичность - 70%). Оба инструмента обладают потенциалом клинического применения в рамках персонализированной оценки прогноза.

Таким образом, диссертационное исследование С.С. Наумова отличается высокой степенью научной новизны, поскольку сочетает изучение классических морфологических признаков опухоли с современными подходами к оценке иммунного микроокружения и формирует фундамент для внедрения прогностических моделей в патоморфологическую практику.

Степень обоснованности и достоверности использованных методов, а также полученных результатов и положений диссертации

Диссертационная работа С.С. Наумова является самостоятельным и завершенным научным исследованием, выполненным на высоком методологическом уровне. Цель и задачи исследования сформулированы корректно, строго логично вытекают из анализа современной литературы и клинико-морфологических особенностей колоректального рака. Примененный подход отличается комплексностью и включает в себя современные морфологические, иммуногистохимические, мультиплексные и статистико-математические методы анализа.

Объем исследуемого материала (80 наблюдений рака толстой кишки) является достаточным и репрезентативным для получения достоверных выводов, отражающих клиническое и морфологическое разнообразие заболевания. Отбор материала и его морфологическая верификация проведены с соблюдением всех требований, предъявляемых к исследованиям в области патологической анатомии, включая соответствие современным классификациям и протоколам.

Применение иммуногистохимических методов сопровождалось верификацией специфичности и воспроизводимости антител, соблюдением контрольных процедур, а также количественной оценкой экспрессии с использованием цифровых технологий и стандартных шкал. Мультиплексные иммуногистохимические исследования выполнены с использованием валидированных протоколов, что обеспечило высокую точность и воспроизводимость результатов.

Особое внимание уделено статистической обработке данных. Автор использовал современные методы математической статистики, включая корреляционный анализ, логистическую регрессию и ROC-анализ, что позволило обеспечить высокий уровень доказательности полученных выводов и разработанных прогностических моделей. Представленные результаты

сопровождаются указанием показателей чувствительности, специфичности, доверительных интервалов, что подтверждает их статистическую значимость.

Научные положения и выводы, сформулированные в диссертации, логично вытекают из полученных данных, внутренне согласованы между собой и подкреплены объективными количественными результатами. Визуальное сопровождение исследования (таблицы, графики, микрофотографии) адекватно иллюстрирует представленные наблюдения и способствует лучшему восприятию материала.

Апробация результатов проведена в рамках российских и международных научных конференций и симпозиумов, что подтверждается тезисными публикациями. Полученные данные внедрены в практическую работу патоморфологического отделения онкологического учреждения, что подчеркивает прикладной характер исследования.

Таким образом, совокупность использованных методов, глубина анализа и обоснованность выводов свидетельствуют о высокой степени достоверности и научной надежности проведенного исследования.

Соответствие содержания работы паспорту специальности

Содержание диссертационной работы С.С. Наумова полностью соответствует паспорту научной специальности 3.3.2. Патологическая анатомия, а именно пунктам 2 «Прижизненная диагностика и прогнозная оценка болезней на основе исследований биопсийных материалов, научный анализ патологического процесса, лежащего в основе заболевания» и 3 «Исследование структурных, молекулярно-клеточных и молекулярно-генетических механизмов развития заболеваний в целом и отдельных их проявлений (симптомы, синдромы), создание основ персонализированной патогенетической терапии и профилактики».

Значимость результатов для медицинской науки и клинической практики

Диссертационная работа Наумова С.С. обладает существенным научно-практическим значением. Впервые в отечественной патологической анатомии

проведен комплексный анализ экспрессии иммунорегуляторных белков PD-L1, CTLA-4, LAG3 и компонентов опухолевого микроокружения при раке толстой кишки в зависимости от MMR-статуса опухоли. Это позволяет расширить существующие представления о роли иммунного ландшафта в биологии опухоли и возможных механизмах прогрессии заболевания.

Практическая значимость работы заключается в выявлении морфологических и иммуногистохимических параметров, ассоциированных с гематогенным метастазированием, что может быть использовано в патоморфологической практике для оценки прогноза. Разработанные математические модели на основе рутинной гистологической оценки и мультиплексного иммуногистохимического анализа позволяют с высокой точностью прогнозировать риск отдаленного метастазирования и могут служить вспомогательным инструментом при формировании клинической тактики.

Кроме того, полученные данные могут быть полезны для стратификации пациентов по прогностическим группам и обсуждаются в контексте перспективного расширения показаний к иммунотерапии, в частности для подгрупп больных с опухолями, обладающими высоким иммунным инфильтратом или экспрессией иммунных контрольных точек.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Полученные автором результаты в отношении ключевых патоморфологических параметров рака толстой кишки и их значения в прогрессии заболевания, а также различий в экспрессии ключевых белков иммунных контрольных точек PD-L1, CTLA-4, LAG3, проопухолевых (CD163+ макрофаги) и противоопухолевых компонентов микроокружения (CD3+ и CD8+ лимфоциты) в зависимости от pMMR/dMMR статуса опухоли несомненно имеют как теоретическую, так и научно-практическую направленность.

Результаты диссертационной работы С.С. Наумова могут быть использованы в практике патологоанатомических отделений учреждений онкологического профиля при морфологическом исследовании с целью оценки риска гематогенного метастазирования у больных раком толстой кишки, что позволит врачам-онкологам персонализировать выбор проводимого лечения.

Материалы диссертационной работы могут быть включены в рабочие программы по онкологии и патологической анатомии для системы последиplomного и дополнительного профессионального образования медицинских ВУЗов, а также могут быть использованы в педагогической деятельности на кафедре патологической анатомии.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению

Диссертация изложена на 177 страницах машинописного текста построена по классическому типу и включает: введение, обзор литературы, материалы и методы, главу, посвященную результатам собственных исследований, заключение, выводы и практические рекомендации, а также список литературы и приложения.

В первой главе представлены современные данные отечественных и зарубежных источников (244 литературных источника), отражающие ключевые аспекты морфологии, молекулярной гетерогенности и иммунобиологии рака толстой кишки. Обзор носит аналитический характер, демонстрирует хорошую ориентированность автора в проблематике, а также подчеркивает актуальность выбранной темы и обоснованность постановки научной задачи. Вторая глава описывает материалы исследования и примененные методы. Представлена подробная характеристика клинического материала, включающего 80 случаев рака толстой кишки, а также методы гистологического и иммуногистохимического анализа, включая мультиплексную ИГХ и статистические подходы. Методологическое

изложение полное, обоснованное и воспроизводимое.

Третья глава содержит собственные результаты автора, логично сгруппированные по направлениям анализа: морфологические характеристики опухолей, иммунный инфильтрат и экспрессия белков иммунных контрольных точек, взаимосвязи между микросредой и клиническими параметрами, а также построение прогностических моделей. Представленные результаты сопровождаются таблицами (всего 36) и иллюстративным материалом (43 микрофотографии и графических изображения), что делает работу наглядной и доступной для восприятия.

Заключение диссертации содержит краткое обобщение основных результатов, сопоставление их с литературными данными и выводы, вытекающие из логики проведённого исследования. Практические рекомендации сформулированы четко, со ссылкой на выявленные закономерности и их возможное применение в клинической и диагностической практике. Язык изложения — научный, последовательный и выдержанный. Терминология используется корректно, стилистических или логических несоответствий в тексте не выявлено.

Таким образом, диссертационная работа Наумова С.С. представляет собой логически завершённое самостоятельное научное исследование, выполненное в соответствии с действующими требованиями к кандидатским диссертациям.

Принципиальные замечания по существу диссертационного исследования отсутствуют.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации логично структурирован, оформлен в соответствии с требованиями п. 25 Положения о присуждении ученых степеней, содержит аналитическое изложение наиболее важных результатов работы с использованием рисунков, таблиц и списка публикаций по теме диссертации. Все разделы автореферата соответствуют материалам диссертации, ее основным положениям и выводам.

Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 12 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 4 работы, в том числе 4 статьи в журнале категории К1, входящем в список изданий, распределенным по категориям К1, К2, К3, из них 4 статьи в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования Scopus и Web of Science. В материалах всероссийских и международных съездов и конференций опубликовано 8 тезисных работ.

Содержание публикаций полностью отражает основные положения и результаты исследования.

Для дискуссии на публичной защите данной диссертации имеется вопрос:

Почему в диссертационном исследовании оценивалось соотношение CD3+/CD8+ Т-клеток, а не соотношение CD4+/CD8+ Т-клеток с целью изучения особенностей иммунного реагирования при разных подтипах опухоли.

Заключение

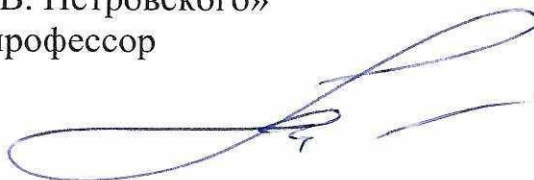
Диссертационная работа Наумова Сергея Сергеевича «Экспрессия иммунорегуляторных белков PD-L1, CTLA-4, LAG3 и параметры опухолевого микроокружения при раке толстой кишки», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. Патологическая анатомия (медицинские науки), является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научная задача по изучению популяционного состава опухолевого микроокружения, экспрессии иммунорегуляторных белков PD-L1, CTLA-4, LAG3 в зависимости от

pMMR/dMMR статуса опухоли и клинико-патоморфологических параметров рака толстой кишки.

Диссертационное исследование Наумова С.С. по актуальности, практической значимости, научной новизне, полноте изложения, достоверности результатов и обоснованности выводов соответствует требованиям пункта 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 №842 (в редакции от 25.01.2024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. Патологическая анатомия.

Диссертация и отзыв обсуждены на межлабораторной конференции НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» (протокол № 5 от «12» мая 2025).

Директор НИИМЧ им. академика А.П. Авцына
ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»
доктор медицинских наук, профессор
член-корреспондент РАН



Л.М. Михалева

Подпись Михалевой Л.М. заверяю

Ученый секретарь
ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»
доктор медицинских наук, доцент



А.А. Михайлова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Покровского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Россия, 119991, Москва, ГСП-1, Абрикосовский пер., д.2

Тел. 8(499)246-95-63, факс 8(499)246-89-88, e-mail: info@med.ru