

ОТЗЫВ
на автореферат диссертационной работы Хакимовой Гулноз Голибовны
«Клинико-иммунологическая характеристика рака желудка»,
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по
специальности 14.01.12 – Онкология.

Тема диссертационного исследования является современной и актуальной и посвящена раку желудка, занимающему второе место в структуре смертности от онкологических заболеваний в мире. Многочисленные экспериментальные и клинические исследования продемонстрировали важную роль иммунной системы в регуляции роста злокачественных новообразований, а также в эффективности различных видов противоопухолевой терапии, включая химиотерапию. В свою очередь опухоль реализует различные механизмы, клеточные и молекулярные, направленные на разрушение иммунологической защиты. Несомненно, детальное изучение взаимодействия иммунной системы с опухолью будет способствовать установлению иммунологических маркеров, которые смогут использоваться в клинической практике.

Диссидентом на достаточном клиническом материале проведено параллельное исследование системного и локального иммунитета. Большим достоинством работы является и то, что в анализ было включено значительное число эфекторных и регуляторных лимфоидных популяций врожденного и адаптивного иммунитета, что позволяет достаточно полно оценить картину состояния клеточного звена иммунитета у больных раком желудка. Несомненный интерес представляет также определение прогностической значимости системных воспалительных индексов, основанных на подсчете соотношений нейтрофилов, лимфоцитов и тромбоцитов в периферической крови пациентов, а также проведенная автором комплексная оценка показателей системного и локального иммунитета, факторов воспаления и клинических характеристик у больных раком желудка.

Достоверность результатов обусловлена выборкой участников проспективного исследования, получивших лечение в хирургических и терапевтических отделениях ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2017 по 2018 год.

Автором были установлены различия в линейной структуре лимфоцитов периферической крови (ПК) и в составе лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль (ЛИО) у больных с разной степенью распространенности процесса. Особый интерес представляют результаты, показавшие повышение активности эфекторных лимфоцитов врожденного иммунитета (NK-клетки) у больных с метастатическим раком желудка (группа II), по

сравнению с пациентами с локальными и местно-распространенными вариантами (группа I), как в периферической крови, так и в составе ЛИО. Процент и активность NK-клеток возрастали и с увеличением стадии заболевания. При сравнении I и II групп больных с разными стадиями заболевания было обнаружено, что хотя количество циркулирующих CD8⁺ Т-клеток-эффекторов с увеличением распространенности процесса снижалось в ПК и в составе ЛИО, показатели их функциональной активности возрастали и в ПК и в опухолевой ткани. Обращает внимание на себя тот факт, что процент NKT-клеток в периферической крови снижался с увеличением стадии заболевания, а в опухолевой ткани возрастал, что возможно связано с их перераспределением из циркуляции в опухолевую ткань. Статистически значимых различий в количестве регуляторных CD4⁺ и CD8⁺ популяций между больными I и II групп не наблюдалось ни в ПК, ни в опухоли. Таким образом, полученные на этом этапе исследования результаты указывают на повышенную функциональную активность клеток-эффекторов врожденного иммунитета (NK-клеток), как и CD8⁺Т-клеток и в периферической крови и в опухолевой ткани больных мРЖ.

В работе было проведено исследование взаимосвязи показателей системного и местного иммунитета с клинико-патологическими факторами, такими как пол, возраст, индекс массы тела, стадия заболевания, степень дифференцировки, гистологический тип опухоли по Лаурену. Фактически каждый из этих факторов ассоциировался с теми или иными показателями иммунитета, четко указывая на взаимосвязь иммунной системы, как с основными клиническими характеристиками пациентов, так и с основными характеристиками опухоли.

Значительное место в диссертации занимают результаты исследования прогностического значения лимфоцитов системного и локального иммунитета, их взаимосвязь с БРВ и ОВ. Это является несомненным достоинством данной работы, так как вполне очевидно, что самым главным показателем эффективности лечения является продолжительность жизни пациента. Иммунная система, осуществляющая постоянный надзор за опухолевым ростом, вносит свой вклад в этот процесс, что недавно было подтверждено значительным успехом применения блокаторов контрольных точек иммунитета, повышающих у пациента противоопухолевую активность собственных клеток-эффекторов. Автор продемонстрировал, что у больных мРЖ, получавших химиотерапию, CD3⁺Т-клетки ПК являются позитивным фактором прогноза для ОВ пациентов. Положительную роль CD3⁺ Т-клеток подтверждает также обнаруженное снижение их числа в ПК у умерших пациентов с мРЖ. Резкое снижение процента CD3⁺Т-клеток было отмечено и в опухолевой ткани умерших пациентов с местным и местно-распространенным РЖ (группа I). У умерших больных I группы отмечалась также

тенденция к снижению в ПК и в составе ЛИО основной популяции клеток-эффекторов адаптивного иммунитета CD3⁺CD8⁺. Многофакторный регрессионный анализ Кокса также подтвердил, что увеличение в ПК числа CD3⁺ Т-клеток ассоциируется с увеличением ОВ больных мРЖ. В то же время NK-клетки ПК, в том числе популяция функционально активных NK-клеток, явились негативными факторами прогноза для ОВ и БРВ пациентов. Что касается локального иммунитета, то увеличение процентного содержания CD3⁺CD19⁻ Т-клеток в составе ЛИО явилось благоприятным фактором прогноза для ВБП у больных с ранними и местно-распространенными формами РЖ, а увеличение уровня NK- клеток (CD3⁻CD16⁺CD56⁺), напротив негативно влияло на показатель выживаемости без прогрессирования. Негативное прогностическое значение увеличения NK-клеток для ОВ было продемонстрировано и у больных II группы. Следует отметить, что для больных мРЖ неблагоприятным фактором прогноза явились и увеличение процента NKT-клеток в опухолевой ткани.

Среди показателей системного воспаления у больных с ранними и местно-распространенными формами рака желудка благоприятным фактором прогноза для БРВ явился уровень тромбоцитарно-лимфоцитарного индекса. В то же время для больных мРЖ неблагоприятными факторами прогноза для ОВ и ВБП явились нейтрофилы и тромбоциты, а повышение величины НЛИ ухудшало показатель ВБП.

Многофакторный регрессионный анализ Кокса подтвердил, что увеличение уровня CD3⁺Т-клеток в периферической крови является фактором благоприятного прогноза для ОВ, тогда как возраст, уровень нейтрофилов и тромбоцитов являются негативными прогностическими факторами для ВБП больных мРЖ.

Наряду с цитофлуориметрическим исследованием ЛИО, в работе было проведено иммуногистохимическое исследование CD3⁺CD4⁺ и CD3⁺CD8⁺ ЛИО, при этом основное внимание было уделено определению прогностической значимости этих клеток в зависимости от их локализации в опухолевом узле: интратуморальные (иЛИО) стромальные (сЛИО). Было установлено, что величина соотношения CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺ иЛИО является фактором неблагоприятного прогноза для выживаемости без прогрессирования у больных ранним и местно-распространенным РЖ.

Также в работе представлены результаты комплексной оценки влияния иммунофенотипа лимфоцитов периферической крови, факторов воспаления, иммунофенотипа лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль, и клинических показателей на показатели выживаемости у больных раком желудка.

Выходы, научные положения, выносимые на защиту, практические рекомендации логично вытекают из изложенного материала.

Автореферат написан четко и грамотно, принципиальных и критических замечаний по автореферату нет.

Анализ автореферата показал, что диссертационная работа Хакимовой Гулноз Голибовны «Клинико-иммунологическая характеристика рака желудка» представляет собой самостоятельное законченное научное исследование, выполненное по актуальной теме современной медицинской науки, полностью соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

На обработку и размещение в сети Интернет моих персональных данных согласен.

Директор института иммунологии и геномики человека Академии Наук Республики Узбекистан,
д.м.н., академик



Т.У. Арипова

Подпись Т.У. Ариповой «заверяю»

Ученый секретарь,

к.м.н.

М.С. Касимова

Адрес: 100060, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Я. Гулямова, д. 74

+998 71 233 08 55; immunologia@qip.ru