

ОТЗЫВ

На автореферат диссертационной работы
Морозова Алексея Андреевича
«Клиническое значение растворимых форм PD-1
и PD-L1 при новообразованиях почки»,
представленной к защите на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальностям:
3.1.13. - Урология и андрология (медицинские науки),
3.1.6. - Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)

Диссертационная работа Морозова Алексея Андреевича посвящена важной проблеме – изучению биологических характеристик новообразований почки по циркулирующим в крови биологически активным веществам для возможности их использования в диагностике и прогнозе заболевания.

Автором проведена оценка клинических перспектив исследования содержания растворимых форм sPD-1 и sPD-L1 в сыворотке крови больных почечно-клеточным раком и их связь в основными клинико-морфологическими характеристика заболевания и прогнозом.

Автореферат написан в соответствии с требованиями, на 25 страницах машинописного текста. Содержит общую характеристику работы, результаты собственного исследования, выводы и практические рекомендации, также список опубликованных работ.

Проведено исследование сыворотки крови 103 больных первичными опухолями почек до начала лечения и 37 практически здоровых доноров соответствующего возраста на наличие растворимых форм рецептора программируемой гибели клеток (sPD-1) и его лиганда (sPD-L1) и статистический анализ полученных результатов. Показано, что общая выживаемость больных почечно-клеточным раком с I-II стадиями не различалась при «высоких» и «низких» значениях рецептора sPD-1 (100% и 80,7% соответственно). Однако при III-IV стадиях общая 3-летняя выживаемость различалась на 57%, составив $87,5 \pm 11,7\%$ (медиана срока жизни не достигнута) и $30,7 \pm 11,9\%$ соответственно (медиана срока жизни

всего 28,4 месяца). Таким образом, маркеры sPD-L1 и sPD-1 обладают более выраженной предсказательной способностью в оценке длительности жизни больных раком почки при III-IV стадиях опухолевого процесса. Оценили связь соотношения sPD-L1/sPD-1 с показателями выживаемости больных раком почки. Установлены статистически значимо лучшие отдаленные результаты лечения больных раком почки в группе пациентов с соотношением менее его медианы, 3-летняя выживаемость составила $94,5 \pm 3,8\%$, тогда как при высоких значениях соотношения более 0,8 этот показатель был ниже на 42% и составил $51,4 \pm 12,3\%$, а медиана срока жизни равнялась 31,6 месяцев ($p=0,0014$). Данные многофакторного анализа показали значимую связь отдаленных результатов лечения больных почечно-клеточным раком как с соотношением показателей sPD-L1/sPD-1 ($p=0,02$) в сыворотке крови, так и со стадией заболевания ($p=0,01$).

На основе полученных результатов сделано 6 выводов и предложены 2 практические рекомендации, согласно которым использование врачам урологам, работающим в специализированных стационарах, рекомендуется:

1. Исследовать до начала лечения содержание растворимых форм рецептора программируемой гибели клеток sPD-1, его лиганда sPD-L1, а также определять коэффициент соотношения sPD-L1/sPD-1 в сыворотке крови в качестве дополнительных лабораторных маркеров оценки прогноза общей выживаемости больных злокачественными новообразованиями почки для выявления группы риска. Значимыми факторами неблагоприятного прогноза общей выживаемости следует считать концентрации sPD-L1 ≥ 40 пг/мл, sPD-1 < 80 пг/мл и показатель коэффициента соотношения sPD-L1/sPD-1 $< 0,43$ в сыворотке крови.

2. Использовать показатели sPD-1, sPD-L1, коэффициент соотношения sPD-L1/sPD-1 наряду со стадией заболевания, степенью дифференцировки опухоли и индекса Карновского в оценке прогноза общей выживаемости больных злокачественными новообразованиями почки.

Замечаний к содержанию и оформлению автореферата нет.

Таким образом, на основании анализа автореферата можно сделать заключение о том, что диссертация Морозова Алексея Андреевича «Клиническое значение растворимых форм PD-1 и PD-L1 при новообразованиях почки», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.13. - Урология и андрология (медицинские науки), 3.1.6. - Онкология, лучевая терапия (медицинские науки), представляет собой законченную самостоятельную научно-квалификационную работу и имеет научную и практическую значимость для урологии и онкологии.

Диссертационная работа Морозова А.А. полностью соответствуют всем требованиям п.9 «Положения о присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. Постановлений Правительства РФ от 30.07.2014 г. № 650, от 28.08.2017 г. № 1024, 01.10.2018 г. № 11868), а сам автор Морозов А.А. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.13. Урология и андрология (медицинские науки), 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки).

Заведующая отделом клинико-лабораторной диагностики
НИИ клинической онкологии
им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения
России

 Т.Н. Заботина

Подпись д.б.н., заведующей отделом клинико-лабораторной диагностики
НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н.
Трапезникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр

онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации «заверяю»

Ученый секретарь ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации
кандидат медицинских наук

адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23.
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
Онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

телефон: 8-499-324-15-20
email: kbasova_i@mail.ru



I.Yu. Kubasova
И.Ю. Кубасова

13.12.2021г.

ОТЗЫВ

**На автореферат диссертационной работы
Морозова Алексея Андреевича
«Клиническое значение растворимых форм PD-1
и PD-L1 при новообразованиях почки»,
представленной к защите на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальностям:
3.1.13. - Урология и андрология (медицинские науки),
3.1.6. - Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)**

Диссертационная работа Морозова Алексея Андреевича посвящена важной проблеме современной урологии и онкологии – поиску новых биологических маркеров в сыворотке крови для диагностики и прогноза раннего рецидива при новообразованиях почки.

В настоящее время много внимания уделяется исследованиям белков, принимающим участие в регуляции иммунного ответа - контрольных точек иммунитета (immune checkpoints): рецептору программируемой клеточной гибели (PD-1) и его лиганду (PD-L1), и особенно растворимым формам компонентов системы PD-1/PD-L1 (sPD-1, sPD-L1), конкурирующим с мембранными формами этих молекул. В литературе представлены единичные исследования sPD-1 и sPD-L1 при различных онкологических заболеваниях.

Автореферат диссертационной работы написан в классическом стиле. Содержит общую характеристику работы, ее содержание, результаты собственного исследования, выводы и практические рекомендации, а также список опубликованных работ.

Проведено исследование сыворотки крови 103 больных первичными опухолями почек до начала лечения и 37 практически здоровых доноров соответствующего возраста на наличие растворимых форм рецептора программируемой гибели клеток (sPD-1) и его лиганда (sPD-L1).

Показано, что содержание рецептора sPD-1 до лечения в сыворотке крови при почечно-клеточном раке были значимо выше, чем при

доброкачественных опухолях, максимальные показатели отметили при тотальном опухолевом поражении почки. Автором отмечена взаимосвязь в содержании маркера с учетом основных клинико-морфологических характеристик заболевания. Кроме того, показано, что с ранним прогрессированием почечно-клеточного рака наряду со стадией заболевания, степенью дифференцировки опухоли и показателем индекса Карновского статистически значимо связаны исходно повышенные концентрации лиганда sPD-L1 в сыворотке крови. Уровни sPD-1 не были связаны с прогнозом рака почки.

На основе полученных результатов сделаны соответствующие выводы и предложены практические рекомендации, согласно которым использование лабораторных тестов позволяет оптимизировать диагностический и лечебный алгоритм при раке почки с учетом биологических характеристик заболевания, наметить будущие перспективные направления клинико-лабораторных исследований. Вопросов и замечаний к содержанию и оформлению автореферата нет.

Таким образом, на основании анализа автореферата можно считать, что диссертация Морозова Алексея Андреевича «Клиническое значение растворимых форм PD-1 и PD-L1 при новообразованиях почки», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.13. - Урология и андрология (медицинские науки), 3.1.6. - Онкология, лучевая терапия (медицинские науки), представляет собой законченную самостоятельную научно-квалификационную работу и имеет научную и практическую значимость для урологии и онкологии.

Диссертационная работа Морозова А.А. полностью соответствуют всем требованиям п.9 «Положения о присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. Постановлений Правительства РФ от 30.07.2014 г. № 650, от 28.08.2017 г. № 1024, 01.10.2018 г. № 11868), а сам автор Морозов А.А. заслуживает

присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.13. Урология и андрология (медицинские науки), 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки).

Научный консультант,
доктор медицинских наук,
профессор онкологического отделения
хирургических методов лечения № 4 (онкоурология)
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения России



К.М. Фигурин

Подпись д.м.н., профессора, научного консультанта онкологического отделения хирургических методов лечения № 4 (онкоурология) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ученый секретарь ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации
кандидат медицинских наук

И.Ю. Кубасова

13.12.2021г.

адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
Онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

телефон: 8-499-324-15-20
email: kbasova_i@mail.ru

