

## **ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертационной работы Новиковой Инны Арнольдовны**

**«Биологическая роль и прогностическая значимость клеточных и молекулярных характеристик рака ободочной кишки», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. - онкология, лучевая терапия**

Прогноз колоректального рака зависит от распространенности опухолевого процесса, гистопатологических характеристик и степени дифференцировки опухолевых клеток. Данное утверждение справедливо и для злокачественных новообразований иной локализации. Однако биологическое поведение опухоли не всегда может быть объяснено с использованием только этих критериев, что диктует необходимость проведения исследований, направленных на поиск дополнительных маркеров опухолевой прогрессии. Продемонстрирована роль статуса мутации генов, уровней их экспрессии и изменений сигнальных путей в малигнизации и прогрессировании опухоли, что позволило определить молекулярно-биологические подтипы колоректального рака с различным клиническим течением. Ряд генетических мутаций, таких как, APC, активирующие мутации онкогена K-RAS и мутации p53, представляют собой ключевые события в патогенезе опухолей данного вида. Несмотря на изученные к настоящему времени аспекты лимфоцитарного микроокружения опухоли, фенотипических характеристик опухолевых стволовых клеток, молекулярно-генетических особенностей, количественных характеристик циркулирующих опухолевых клеток, а также прогностического значения этих параметров, остается ряд невыясненных и спорных вопросов. Эти вопросы касаются комплексной оценки факторов системного и локального иммунитета при различном качественном и количественном содержании опухолевых стволовых и циркулирующих опухолевых клеток, изучения молекулярно-генетических характеристик опухоли, включая микроРНК, содержащиеся в опухоли и в циркулирующих опухолевых клетках, а также их гены-мишени, регуляция

экспрессии которых реализуется в стимуляции или супрессии онкогенного потенциала опухолевых клеток, для разработки новых подходов к стратификации больных и оценке их влияния на прогноз заболевания. Более точное понимание биологических свойств колоректального рака, особенно с учетом клинических особенностей, является ключевым требованием к надежному целенаправленному лечению и реализации персонализированного подхода к терапии.

В связи с этим диссертационная работа Новиковой Инны Арнольдовны «Биологическая роль и прогностическая значимость клеточных и молекулярных характеристик рака ободочной кишки» является своевременной и безусловно актуальной.

Автореферат имеет традиционную структуру, изложен на 49 страницах, включает общую характеристику и основное содержание работы, методы и результаты собственных исследований, а также выводы, практические рекомендации, список научных работ, опубликованных по теме диссертации, и список сокращений. Автореферат содержит 24 таблицы и 9 рисунков. По материалам исследования опубликовано 48 печатных работ, из них 12 в журналах, рекомендованных ВАК, получено 2 патента на изобретение.

Целью исследования явилась разработка подхода к прогнозированию течения рака ободочной кишки на основе комплексного анализа клеточных и молекулярных характеристик опухолевых клеток и их микроокружения.

В разделе, посвященном описанию материалов и методов исследования, приводится подробная характеристика включенных в исследование 351 больного раком ободочной кишки II стадии заболевания (T3-4N0M0) с наличием неблагоприятных факторов прогноза (низкая степень дифференцировки, лимфоваскулярная/периневральная инвазия), III стадии (T1-4N1-2M0), IV стадии (T1-4N0-2M1a), находившихся на лечении в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России с 2012 по 2016 гг. Средний возраст больных составил  $64,2 \pm 3,7$  г. (разброс от 42 до 86 лет). При всех стадиях заболевания преобладали больные в возрастной группе старше 61 года, при II стадии их доля составляла 62,8%, при III – 62,5%, при IV стадии – 64,7%.

Наибольший интерес представляют результаты собственных

исследований. Так, установлена статистически значимая связь всех исследованных параметров опухолевых стволовых клеток и эпителиально-мезенхимального перехода (со стадией заболевания, степенью выраженности лимфоцитарной инфильтрации, уровнем инвазии опухоли и наличием отдаленных метастазов. Для стратификации больных раком ободочной кишки III стадии с высоким риском развития метастатического поражения печени в течение двух лет может быть использовано определение мутации гена KRAS в опухоли и уровня циркулирующих опухолевых клеток в периферическом кровотоке. При наличии мутации гена KRAS и количестве циркулирующих опухолевых клеток более пяти в 100% случаев прогнозируется метастазирование. Полученные результаты позволили обосновать важный в теоретическом понимании аспект – ОСК способствуют формированию локального иммуносупрессивного и ростостимулирующего иммунологического микроокружения, а циркуляция опухолевых клеток в кровотоке сопровождается системными иммунологическими изменениями, в виде супрессии врожденного и адаптивного иммунитета, что способствует дальнейшему прогрессированию рака ободочной кишки.

Итогом проведённой работы стали сформулированные 4 практические рекомендации, которые представляют собой прогностические алгоритма – по 2 для риска летального исхода и риска развития отдаленного метастазирования. Алгоритмы могут быть использованы для стратификации пациентов на группы риска и индивидуализации лечебной тактики.

Выводы, представленные в автореферате диссертации, полностью соответствуют задачам исследования.

Принципиальных замечаний к работе нет. Автореферат и печатные работы соискателя полностью отражают содержание диссертации.

Полученные результаты достоверны, научные положения и выводы обоснованы.

### **Заключение**

Диссертация Новиковой Инны Арнольдовны является законченной научно-квалификационной работой. По актуальности проблемы, уровню и объему проведенного исследования, новизне полученных результатов и их практической

значимости диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года (в редакции от 11.09.2021 г. № 1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6 - онкология, лучевая терапия.

Доцент кафедры онкологии  
Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова  
Минздрава России (Сеченовский Университет),  
к.м.н.



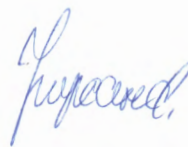
Кирсанов В.Ю.

119991, г.Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2

Тел. +7(499)248-05-53

Email: rektorat@sechenov.ru

Согласен на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных.



Кирсанов В.Ю.

Подпись кандидата медицинских наук, доцента  
Кирсанова Владислава Юрьевича «заверяю»

Учёный секретарь  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова  
Минздрава России (Сеченовский Университет)  
доктор медицинских наук, профессор

15.02.23



Воскресенская О.Н.