

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента на диссертацию Новика Алексея Викторовича  
«Персонализация системной лекарственной терапии у больных солидными  
опухолями на основе оценки иммунологических показателей», представляемую на  
соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.6 –  
онкология, лучевая терапия, 3.2.7 – аллергология и иммунология**

### **АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

В настоящее время использование иммунологических препаратов в клинической практике является неотъемлемой частью лекарственной противоопухолевой терапии онкологических больных. Благодаря развитию иммуноонкологии, появились новые опции для лечения пациентов с диссеминированной меланомой кожи, раком легкого и почечно-клеточным раком. Однако, не все новообразования оказались одинаково чувствительны к иммунотерапевтическим воздействиям. Даже при применении иммунотерапии у больных с иммуночувствительными опухолями встречается первичная и вторичная резистентность. Ещё более сложная задача отбора больных стоит при использовании давно разрабатываемых подходов к клеточной терапии злокачественных опухолей, где результат лечения напрямую зависит от отбора больных. Все это делает проблему поиска эффективных биомаркеров актуальной задачей, требующей своего решения.

Поиск возможных биомаркеров эффективности ведётся в разных направлениях. При этом работе периферической иммунной системы уделяется мало внимания, хотя она является основным объектом воздействия системной иммунотерапии злокачественных опухолей. Сама оценка состояния иммунной системы представляет собой сложную задачу, не имеющую универсального или единственно правильного решения. Несмотря на значительное количество работ, рассматривающих отдельные показатели состояния иммунной системы, практическое применение полученных результатов является недостаточным. Таким образом, комплексная, практически ориентированная оценка параметров периферической иммунной системы, являющейся целью настоящего исследования, является важной проблемой, на решение которой было направлено данное диссертационное исследование. Целью диссертационного исследования явилось улучшение результатов лечения больных солидными опухолями путём использования оценки состояния иммунной системы при планировании и проведении системной противоопухолевой терапии.

## НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ И ДОСТОВЕРНОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

В диссертации Новика А.В. на значительном собственном клиническом материале – данные 3040 оценок состояния иммунной системы у 558 больных, дана оценка эффективности различных методов лечения меланомы, сарком мягких тканей, рака почки и колоректального рака в условиях реальной клинической практики с учётом влияния известных факторов прогноза и проведённого ранее лечения. Представленный объем материала является достаточным для решения сформулированных автором задач, обеспечивает значимость результатов исследования и полученных выводов. Научная новизна данного исследования и его достоверность не вызывают сомнений и подтверждены печатными работами.

Впервые проведена оценка variability измерений иммунологических параметров у онкологических больных и её значения для оценки результатов исследований. На основании полученных данных создан способ прогнозирования variability измерений, оригинальность которого подтверждена патентом на изобретение Российской Федерации.

В работе установлена высокая распространённость иммунологических нарушений у онкологических больных и дана их характеристика. Показана не только частота отклонений иммунологических показателей у больных злокачественными опухолями, но и охарактеризована значимость изменений этих показателей на разных этапах лечения больных меланомой, раком почки, колоректальным раком и саркомами мягких тканей.

Автором дана характеристика динамических маркеров выживаемости, отражающих текущее состояние иммунной системы у больных меланомой, раком почки, саркомами мягких тканей. Показано, что динамические маркеры, оценённые на фоне терапии, могут иметь противоположное влияние на выживаемость по сравнению с теми же показателями, оценка которых была проведена до лечения. Доказана возможность разного прогностического значения абсолютных и относительных значений одного показателя в многофакторных моделях выживаемости, что требует их отдельного учёта и анализа в последующих исследованиях. Кроме того, выявлены качественные и количественные различия в показателях ИС в периферической крови между отдельными злокачественными опухолями, их влияние на течение заболевания и эффективность лечения.

В работе Новика А.В. дана комплексная оценка состояний иммунной системы и выделены основные группы иммунологических синдромов при развитии злокачественной

опухоли. Создана модель прогнозирования течения заболевания на горизонте 3 мес. с учётом клинических и иммунологических факторов.

## НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Результаты диссертационного исследования имеют несомненную практическую и научную значимость. Определённые в ходе исследования параметры эффективности разных методов терапии в реальной клинической практике могут быть использованы в качестве референсных для планирования будущих клинических исследований. Впервые получено подтверждение ухудшения результатов лечения больных меланомой с применением адъювантной химиотерапии, что повышает уровень доказательности клинических рекомендаций по лечению меланомы, применяемых в настоящее время. В работе показаны преимущества комбинированной химиотерапии сарком мягких тканей по сравнению с монокимиотерапией в условиях реальной клинической практики при учёте установленных ранее значимых факторов прогноза.

При описании работы иммунной системы в диссертации Новика А.В. решена проблема определения минимального перечня параметров, характеризующих состояние иммунной системы. Подтверждена важность учёта как абсолютных, так и относительных значений показателей при анализе субпопуляций лимфоцитов в периферической крови. Показана возможность использования динамических иммунологических маркеров для необходимой коррекции тактики лечения в процессе противоопухолевой терапии.

Важным практическим результатом работы является разработка системы прогнозирования вариабельности иммунологических изменений, которая представляет собой инструмент для оценки клинической значимости различий, выявленных при оценке состояния иммунной системы. Разработанная в ходе диссертационного исследования Новика А.В. модель прогнозирования прогрессирования процесса, в течение 3 месяцев позволяет эффективно и многократно оценивать прогноз у пациентов, получающих различные виды терапии и выделять группы больных с благоприятным и неблагоприятным прогнозом. Это может способствовать не только своевременному переходу на новый вид лечения, но и дает объективную оценку рисков, связанных с возможностью прекращения иммунотерапии.

**Апробация работы.** По теме диссертационного исследования опубликована 141 работа, в том числе 68 работ в журналах, рекомендованных ВАК для публикации материалов докторских диссертаций. Получен один патент на изобретение, два свидетельства о регистрации баз данных и одно свидетельство о регистрации программы

для ЭВМ. Результаты работы были представлены в докладах на 60 научных форумах в России и за рубежом.

**Содержание работы.** Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, библиографического списка и приложений. Общий объем диссертации составляет 370 страниц с 22 таблицами, 66 рисунками. Список литературы включает 405 источников, в том числе 57 отечественных, 348 зарубежных публикаций.

Во **введении** даётся обоснование актуальности темы, степени её разработанности, утверждаются цель и задачи исследования, сформулирована научная новизна исследования, теоретическая и практическая значимость работы, приводится методология исследования и положения, выносимые на защиту, личное участие автора, степень достоверности и апробация результатов, внедрение результатов в клиническую практику.

В **главе 1** излагаются различные аспекты оценки параметров иммунной системы: методы исследований, воспроизводимость их, формулируются и уточняются клинически значимые вопросы, требующие решения. Важно подчеркнуть применение методов систематического обзора при анализе роли иммунологических биомаркеров в прогнозе онкологических заболеваний, представленных в литературе.

В **главе 2** описываются дизайн исследования, оцениваемые параметры, характеристика больных, методы статистической обработки данных. В исследование включены 558 больных: с меланомой (348), почечно-клеточным раком (88), колоректальным раком (33), саркомами мягких тканей (53) и первично-множественными опухолями (34); у которых исследовался 3041 иммунный статус. Представлен комплексный дизайн исследования, адаптированный для решения поставленных в работе задач. Дана общая характеристика больных в контексте динамического характера изучаемых маркеров.

Результаты собственных исследований представлены в главах 3-9. В **главе 3** проведена оценка длительного опыта терапии меланомы, сарком мягких тканей, рака почки и колоректального рака, также и оценена роль первично-множественных опухолей, которые обычно остаются за пределами клинических исследований. Важно подчеркнуть значимость данного раздела для дальнейшего исследования, поскольку он подтверждает репрезентативность популяции пациентов, включённых в исследование. В **главе 4**, проведена оценка надёжности иммунологических оценок и предложена оригинальная система сравнения иммунологических показателей с учётом известных проблем воспроизводимости измерений. В **главе 5** определена распространённость отклонений в иммунологических показателях у больных солидными опухолями, включёнными в работу,

сформулированы синдромы иммунологических нарушений и дана их характеристика. В **главах 6 и 7** представлен анализ роли иммунологических показателей (глава 6) и их изменений в начале (глава 7) в качестве прогностических и предиктивных маркеров ответа на лечение, времени до прогрессирования и общей выживаемости. Комплексный анализ использования параметров иммунного статуса в качестве факторов прогнозирования течения болезни и эффективности терапии в контексте механизмов развития противоопухолевого иммунного ответа представлен в главе 8. **Глава 9** посвящена практическому применению иммунологических тестов в реальной клинической практике с использованием методов искусственного интеллекта.

Обсуждение полученных данных в сопоставлении с литературными данными и заключение представлены в главе 10.

**Практические рекомендации** соответствуют выводам и основным положениям проведённого исследования.

Работа оформлена в соответствии с требованиями ГОСТ, высокого качества. Иллюстрации отражают содержание излагаемого материала, хотя и трудно воспринимаемы. Возможно, это связано со сложностью взаимодействия большого количества иммунологических маркеров. В работе встречаются орфографические погрешности, отдельные опечатки, которые должны быть устранены. Однако, они не носят принципиального характера и не портят общего положительного впечатления о выполненном исследовании.

Автореферат содержит краткое изложение основных положений диссертации и полностью соответствует требованиям ВАК РФ.

Принципиальных замечаний к работе нет.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность, научная новизна, объём и глубина проведённых исследований, современное методическое обеспечение работы, достоверность полученных данных, практическая значимость результатов, полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах позволяют заключить, что диссертационная работа Новика Алексея Викторовича «Персонализация системной лекарственной терапии у больных солидными опухолями на основе оценки иммунологических показателей», базирующаяся на большом и репрезентативном клиническом материале, является научной квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований осуществлено решение актуальной научной проблемы – персонализации терапии на основе клинических и иммунологических параметров, имеющей существенное

теоретическое и практическое значение для онкологии и иммунологии.

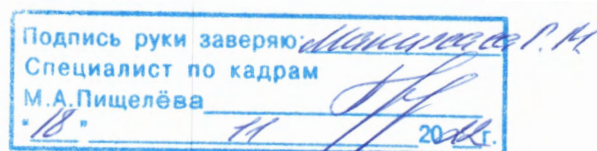
По актуальности, новизне проведенных исследований, объёму исследований, методическому уровню, научно-практической значимости работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённым Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации №335, от 21.04.16), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук, а автор работы Новик Алексей Викторович заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.6 – онкология, лучевая терапия, 3.2.7 - аллергология и иммунология.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры онкологии ФПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор



Манихас Георгий Моисеевич



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

Тел.: 8 (812) 338-78-95

[info@1spbgmu.ru](mailto:info@1spbgmu.ru)

<https://www.1spbgmu.ru>