

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Титова Константина Сергеевича на диссертационную работу Зозули Антона Юрьевича на тему «Изучение иммунологических эффектов стереотаксической лучевой терапии у пациентов с метастатическими формами солидных опухолей», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6 – онкология, лучевая терапия.

Актуальность темы диссертации

Лучевая терапия является одним из основных методов лечения онкологических пациентов, который обеспечивает достоверное увеличение локального и регионального контроля над злокачественной опухолью, тем самым способствуя росту показателей общей и безрецидивной выживаемости.

Высокодозные режимы лучевой терапии (стереотаксическая радиохирurgia) может индуцировать системный противоопухолевый эффект, характеризующийся регрессом отдаленных метастазов после локального облучения опухоли («абскопальный» эффект). На настоящий момент известно, что иммунные реакции играют важную роль в реализации эффектов лучевой терапии. Вместе с тем, до настоящего времени в клинической практике иммунологические изменения, возникающие в процессе и после окончания радиотерапии, в частности, стереотаксической лучевой терапии, изучены недостаточно. Работы, посвященные изучению изменений иммунного статуса до и после проведения стереотаксической лучевой терапии представлены ограниченным количеством публикаций, а в отечественной литературе практически не встречаются.

Оценка структуры и содержания работы

В диссертационной работе Зозули А.Ю. проведена комплексная оценка иммунологических изменений у больных метастатическими формами солидных

опухолей после стереотаксической лучевой терапии. Работа построена по традиционному плану, объем составляет 104 страницы компьютерной верстки машинописного текста. Работа проиллюстрирована 32 рисунками и 10 таблицами. Библиографический указатель включает 115 современных публикаций отечественных и зарубежных авторов. По результатам диссертации опубликовано 10 печатных работ соискателя, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 5 работ.

Во *введении* показана актуальность темы исследования, степень разработанности темы, отображен личный вклад автора, корректно сформулированы цель и задачи работы, определены научная новизна, практическая значимость и положения, выносимые на защиту. Согласно цели и задачам, диссертационное исследование направлено на изучение иммунологических эффектов стереотаксической лучевой терапии у больных с метастатическими формами солидных опухолей. На основании введения можно заключить о соответствии диссертационной работы заявленной специальности.

В *первой главе «Обзор литературы»* соискателем проведен исчерпывающий анализ современных представлений об иммунологических эффектах стереотаксической лучевой терапии. В обзоре обобщаются актуальные знания о классической радиационной биологии, механизмах иммуногенной клеточной смерти. Подробно описаны механизмы, с помощью которых реализуются системные иммуномодулирующие и иммуносупрессивные эффекты радиотерапии. Обзор литературы демонстрирует глубокое понимание автором исследуемого вопроса и определяет цель и задачи диссертационной работы, а также пути их решения.

В *главе «Материалы и методы исследования»* представлена характеристика включенных в диссертационное исследование 46 пациентов с метастатическими солидными опухолями. Для решения поставленных задач соискатель выполнил анализ данных пациентов, которые получали лучевую терапию в условиях ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава РФ в период с 2018 по 2020 г.г.

В главе приводится дизайн исследования, характеристика и распределение пациентов по исследуемым группам, а также описание стереотаксических, морфологических и иммунологических методик исследования. Достоверность сделанных выводов подтверждается достаточным объемом выборки и корректным использованием статистических методов (критерий Фридмана и Немени).

В третьей главе представлены «Результаты собственных исследований» доказаны иммуномодулирующие эффекты стереотаксической лучевой терапии (активация Т-клеточного звена иммунитета за счет увеличения Т-лимфоцитов ($CD3^+CD19^-$); Т-хелперов ($CD3^+CD4^+$); активированных Т-хелперов ($CD3^+CD4^+HLA-DR^+$) и активированных цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD3^+CD8^+HLA-DR^+$) на фоне снижения активности антителопродуцирующих клеток ($CD3^-CD19^+$) и Т-регуляторных лимфоцитов ($CD4^+CD25^{bright}CD127^{low}$). Установлено что в группе с облучением одного метастатического очага наблюдается более выраженная активация Т-клеточного звена иммунитета по сравнению с группой, где лучевой терапии подверглись два и более очага. Выявлено, что более выраженное увеличение показателей Т-клеточного звена иммунитета определяется после радиотерапии метастатических очагов в печени по сравнению с облучением метастазов в легких. Показано, что при облучении метастатических очагов в меньших суммарных очаговых дозах ($EQD2=93,75$ Гр – $105,75$ Гр) происходит более выраженная активация Т-клеточного иммунного ответа, чем при $EQD2=150$ Гр. Кроме того, установлено, что в группе с негативной экспрессией PD-L1 после проведения стереотаксической лучевой терапии происходит более активный иммунный ответ по сравнению с пациентами с позитивным статусом PD-L1. Выводы и практические рекомендации соответствуют целям и задачам исследования. Автореферат отражает и полностью соответствует основным положениям диссертационной работы. Основные результаты работы были доложены на 5 научно-практических конференциях различного уровня. Принципиальных замечаний по существу и оформлению работы нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Зозули Антона Юрьевича «Изучение иммунологических эффектов стереотаксической лучевой терапии у пациентов с метастатическими формами солидных опухолей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6 – онкология, лучевая терапия, является законченной научно-квалификационной работой. Актуальность изученной темы, применение современных методов исследования, достаточный объем полученных данных и их корректная научная трактовка позволяют заключить, что данная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 года (в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21 апреля 2016 года, № 748 от 2 августа 2016 года, № 650 от 29 мая 2017 года, № 1024 от 28 августа 2017 года и № 1168 от 01 октября 2018 года), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. – онкология, лучевая терапия.

Заведующий онкохирургическим
отделением опухолей кожи
и мягких тканей ГБУЗ МКНЦ
имени А.С. Логинова ДЗМ,
доктор медицинских наук, доцент



К.С. Титов

«29» ноября 2021 г.

Подпись доктора медицинских наук, доцента Титова К.С. «заверяю»:

Ученый секретарь
ГБУЗ МКНЦ
имени А.С. Логинова ДЗМ,
кандидат медицинских наук



Т.А. Косачева