

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Щекина Владимира Ивановича на тему «Взаимодействие элементов микроокружения и опухолевых клеток в неметастатической семиноме; прогностическое значение» на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям: 1.5.23. Биология развития, эмбриология; 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Возрастание частоты случаев герминогенных опухолей яичка среди населения развитых стран, поражающих преимущественно молодых трудоспособных мужчин, а также высокая доля сеиномы и риск рецидива данного заболевания выводят проблему в разряд социально-экономически значимых и определяют актуальность научной работы В.И. Щекина. Кроме того, малоизученными остаются элементы иммунного микроокружения и их роль в прогрессии и прогнозе заболевания, поэтому внедрение полученных результатов в онкологическую практику представляется особенно перспективным. Отдельное внимание уделено поиску прогностических маркеров. Важное значение для персонализированной онкологии имеет возможность рассматривать элементы иммунного микроокружения как таргетные мишени терапии. Таким образом, ряд вопросов, поставленных автором, является теоретически актуальным и практически ориентированным.

В научной работе использован обширный комплекс передовых методических и технологических возможностей клинической онкологии и биологии развития, внедрение которых в работу онкоурологических отделений необходимо для назначения персонализированной терапии и более тщательной оценке рисков рецидива.

Впервые установлено, что повышение предоперационного уровня β -ХГЧ, инвазия в белочную оболочку и некроз опухоли совместно с параметрами модели EAU 2023 (размер/RTI/LVI) могут рассматриваться как стратификационные факторы риска развития рецидива при неметастатической сеиноме.

Впервые на основании количественной характеристики CD163 макрофагов выявлена вероятность возникновения рецидива неметастатической сеиномы,

что позволяет использовать данный показатель в качестве прогностического маркера, AUC которого =0.64.

Впервые показано увеличение экспрессии транскрипционного фактора NF-κB в лимфоцитах и макрофагах, а также в атипичных клетках семиномы: с одной стороны, это влияет на интенсивность митотического деления этих клеток (Ki-67↑), с другой стороны – приводит к усилению воспалительной реакции и ангиогенезу (CD31↑), а также к ремоделированию экстрацеллюлярного матрикса (MMP-3↑). Данная активация NF-κB в опухоли и ее микроокружении способствует инвазии и прогрессии. В нормальном яичке иммуномечение на NF-κB наблюдается преимущественно в sustentоцитах и в меньшей степени в сперматогенных клетках и интерстициальных эндокриноцитах.

Впервые при сравнении перитуморальной зоны семиномы выявлено увеличение количества CD3+, CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов прямо пропорциональное pT-стадии, при отсутствии количественных изменений CD19+ В-лимфоцитов. Сравнительный анализ плотности лимфоцитарного инфильтрата в семиноме не продемонстрировал статистически значимых различий между стадиями; при этом численность всех субпопуляций была значительно выше, чем в нормальном яичке. Доля Treg FOXP3 лимфоцитов, отвечающих за иммуносупрессию, была мизерной, что, по-видимому, влияет на благоприятный прогноз.

Впервые показано, что иммунное микроокружение семиномы способствует фенотипической пластичности опухоль-ассоциированных макрофагов в проопухолевый/противовоспалительный подтип (CD163↑): их количество прямо пропорционально pT-стадии; при этом отмечается тенденция к их расположению в центральных зонах опухоли при неизменной численности CD68. Ко-экспрессия CD163 с IL-10 и взаимодействие данного фенотипа ОАМ с атипичными клетками, продуцирующими IL-10, указывают на их ведущую роль в иммуносупрессивных каскадах, направленных на модуляцию воспалительной реакции и приводящих к опухолевой прогрессии. Подтверждена ключевая проангиогенная роль CD163+ ОАМ в канцерогенезе семиномы при оценке

распределения CD-31+ кровеносных сосудов. В то же время маркировка на CD163 практически отсутствовала в перитуморальной зоне и интерстициальной ткани нормального яичка. Количество CD68 макрофагов в семиноме не изменяется в зависимости от ее стадии, а в перитуморальной зоне их численность сопоставима с нормальным яичком, но снижается на pT2-стадии.

Впервые при сравнительном анализе семиномы выявлено увеличение доли TGF- β + иммунных клеток опухолевого микроокружения, прямо пропорционально ее стадии. Обнаруженный признак в совокупности с данными распределения MMP-3 свидетельствует об участии в местной воспалительной реакции и ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса как факторов, в том числе усиливающих опухолевую прогрессию.

Впервые установлено, что количество Tryptase-, Chymase- и CPA3-позитивных тучных клеток обратно пропорционально pT-стадии нематастатической семиномы, что можно рассматривать как один из механизмов уклонения опухоли от дополнительного проопухолевого воздействия тучных клеток. Несмотря на преимущественно периваскулярное (Tryptase+CD31) расположение тучных клеток, их мизерное количество снижает реализацию ими проангиогенных свойств. Подтверждено, что в норме в интерстициальной ткани яичка тучные клетки представлены в большом количестве; впервые показано, что их численность резко возрастает в перитуморальной зоне семиномы на pT1-стадии, что указывает на мобилизацию эффекторного звена локального иммунитета, обеспечивающего ограничение распространения опухоли, однако затем отмечается феномен стремительного снижения их доли на pT2-стадии.

Практическая значимость работы заключается в дополнении существующих критериев стратификации по группам риска рецидива с использованием воспроизводимых в клинической практике признаков, таких как предоперационный уровень β -ХГЧ, инвазия в белочную оболочку и некроз опухоли.

В.И. Щекиным решена актуальная научная проблема – выявлены морфологические изменения элементов опухолевого микроокружения, их взаимодействие с атипичными герминогенными клетками нематастатической

семиномы pT1- и pT2-стадий, раскрыты механизмы мобилизации реактивных и адаптационных факторов в перитуморальной зоне и при опухолевой прогрессии; определен уровень прогностической значимости CD163 макрофагов.

Основные результаты исследования были представлены на российских и международных конференциях. По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, в том числе 1 научная статья в изданиях из базы данных RSCI, 1 статья в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 1 публикация в сборнике материалов международных и всероссийских научных конференций, 1 патент на изобретение.

Принципиальных замечаний к диссертации В.И. Щекина нет. В автореферате в полной мере изложены основные положения диссертации.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Щекина Владимира Ивановича на тему: «Взаимодействие элементов микроокружения и опухолевых клеток в нематастатической семиноме; прогностическое значение» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, и полностью соответствует требованиям п. 16 «Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)», утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Щекин Владимир Иванович заслуживает

присуждения искомой ученой степени по специальностям: 1.5.23. Биология развития, эмбриология; 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Даю согласие на сбор, обработку, хранение и размещение персональных данных.

Генеральный директор НМИЦ радиологии,
главный внештатный онколог Минздрава России,
Заслуженный врач РФ,
член Президиума РАН, член Президиума РАО,
академик РАН,
доктор медицинских наук (3.1.6. Онкология, лучевая терапия),
профессор

Каприн Андрей Дмитриевич



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России). Адрес: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д.3; Тел.: +7(495)150-1122; сайт: <https://new.nmicr.ru/>; E-mail: mnioi@mail.ru

Подпись акад. РАН, д.м.н., профессора Каприна Андрея Дмитриевича заверяю:

Учёный секретарь
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России



Е.П. Жарова

«22» « 01 » 2026 г.