

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Шолохова Леонида Федоровича на диссертационную работу Четверякова Андрея Валерьевича «Механизмы развития опухолевой иммуносупрессии в патогенезе рака толстой кишки», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)

Актуальность темы диссертации

Согласно данным Международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире выявляют около 1,9 миллионов случаев рака толстой кишки, что составляет 10% от общей онкологической заболеваемости. Частота выявления и смертность от колоректального рака продолжают увеличиваться.

Иммунная система играет важную роль в процессах онкорезистентности. Выделяют антиканцерогенные, антимутиационные и антицеллюлярные механизмы онкорезистентности, последние делятся на неиммунные и иммунные. Злокачественная опухоль способна «ускользнуть» от иммунных механизмов, что приводит к росту и развитию новообразования. В процессе опухолевого роста развиваются различные по характеру и выраженности дефекты иммунной системы, которые можно объединить в единое понятие – опухолевая иммуносупрессия. Данное патологическое состояние ускоряет процессы метастазирования рака, способствует прогрессированию заболевания и ослабляет эффект патогенетической и симптоматической терапии. Данные исследований последних лет позволили выявить ряд молекул, играющих значительную роль в угнетении иммунитета и развитии опухолевой иммуносупрессии, которые получили название - иммунные контрольные точки (ИКТ). На основании полученных данных о ИКТ была разработана таргетная терапия, основанная на применении моноклональных антител, которые препятствуют развитию опухолевой иммуносупрессии путем блокирования различных ко-ингибирующих молекул (CTLA-4, PD-1). Применение этих

лекарственных препаратов показало хорошие клинические результаты (уменьшение размеров первичного очага, увеличение времени ремиссии и общей выживаемости) у пациентов с меланомой, раком молочной железы. Сведений литературы о роли ИКТ в механизмах развития опухолевой иммуносупрессии при раке толстой кишки недостаточно, некоторые из них противоречивы. В связи с этим диссертационное исследование Четверякова Андрея Валерьевича является актуальным как для патологической физиологии, так и медицины в целом.

Научная новизна диссертационного исследования, полученных результатов

В результате исследования диссертантом выявлены новые механизмы развития опухолевой иммуносупрессии, в основе которых лежит высокая концентрация белка LAG-3, TIM-3 и его лиганда Galectin-9 в ткани опухоли и сыворотке крови у больных раком толстой кишки. Автором установлено, что увеличение концентрации ко-ингибирующего белка CTLA-4 при доброкачественных и злокачественных новообразованиях толстой кишки носит неспецифический характер и не зависит от вида опухоли. Высокий уровень иммунных контрольных точек TIM-3 и LAG-3 в опухолевой ткани и сыворотке крови у больных раком толстой кишки сопровождается угнетением адаптивного иммунитета, что выражается в уменьшении количества Т-лимфоцитов, в особенности популяции цитотоксических Т-лимфоцитов. Диссертант впервые показал, что основным патогенетическим механизмом действия молекул TIM-3 и LAG-3 при раке толстой кишки является снижение количества субпопуляций цитотоксических Т-лимфоцитов: $CD3^+CD8^+CD57^+$, а также $CD3^+CD8^+CD45R0^+CD62L^+CCR7^+$. Научная новизна диссертационного исследования заключается в том, что автор выявил основные ко-ингибирующие молекулы (LAG-3, TIM-3) при раке толстой кишки, которые могут явиться мишенями для разработки таргетной терапии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Научная значимость работы заключается в выявлении новых механизмов опухолевой иммуносупрессии при раке толстой кишки. Установлено, что высокая концентрация ко-ингибирующих иммунных контрольных точек TIM-3 и LAG-3 в ткани опухоли и сыворотке крови сопровождается угнетением адаптивного иммунитета, что проявляется в снижении количества Т-лимфоцитов в крови. Теоретическая и практическая значимость проведенного исследования заключается в определении новых «мишеней» для разработки таргетной терапии колоректального рака.

Практическая значимость работы также состоит в определении порогового уровня TIM-3 и его лиганда Galectin-9, белка CTLA-4 и лиганда B7-2, а также молекулы sCD25 в сыворотке крови, имеющего значение для ранней диагностики онкологической патологии толстой кишки. На основании полученных данных разработана компьютерная программа для использования в клинической практике, определяющая вероятность наличия онкологической патологии толстого кишечника.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации и их достоверность

Достоверность диссертационной работы определяется адекватным и качественным использованием современных методов исследования и высоким уровнем проведенного статистического анализа. Статистическую обработку результатов исследования автор осуществлял с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0. Сравнение номинальных данных исследования проводил при помощи критерия χ^2 Пирсона. При минимальном значении ожидаемого явления менее 10,0 использовал χ^2 Йейтса на непрерывность. Нормальность распределения количественных признаков при численности исследуемых групп менее 50 человек оценивал с помощью критерия Шапиро-Уилка. Полученные результаты и выводы, сформулированные в диссертации, базируются на обоснованном научном подходе. Полнота и глубина анализа

собственного материала в достаточной мере обосновывает выводы и рекомендации. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 98 от 27.11.2019 г.).

Обоснованность цели, научных положений и выводов не вызывает сомнений. Сформулированные задачи исследования соответствуют поставленной цели.

Основные результаты диссертации опубликованы в виде 16 печатных работ, в том числе 10 представлены в научных изданиях, входящих в список, определенный Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертационных работ на соискание ученой степени кандидата наук. Одна публикация представлена в научном рецензируемом журнале, входящем в список международных реферативных баз данных и систем цитирования (Scopus Q4). На основании полученных данных разработана компьютерная программа для определения вероятности онкологической патологии толстого кишечника (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022613721).

Содержание и оформление диссертационной работы

Структура диссертации соответствует традиционной академической схеме изложения и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, двух глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и списка используемой литературы, включающего 167 источников. Объем работы составляет 109 страниц машинописного текста. Список литературы включает 167 источников (18 отечественных и 149 иностранных).

Во введении диссертант определил актуальность и значимость выбранной темы, логично сформулировал цель и задачи исследования. Выделена научная

новизна, теоретическая и практическая значимость, а также положения, выносимые на защиту.

В первой главе представлен обзор литературы, в котором подробно описаны современные представления о роли иммунных контрольных точек в развитии опухолевой иммуносупрессии при различных локализациях злокачественного процесса. Обзор представлен современными литературными сведениями по изучаемой проблеме, написан доступным языком.

Во второй главе автор описывает материалы и методы исследования. В ходе проведенной работы было обследовано 94 пациента, из которых 69 больных с опухолью толстой кишки и 25 человек составили группу контроля. Автором разработан дизайн исследования, сформулированы критерии включения и исключения пациентов при формировании групп наблюдения.

Используемые методы исследования полностью подходят для реализации поставленных задач. Методы статистической обработки являются современными и применимы для анализа данных, полученных автором.

Третья и четвертая главы посвящены описанию результатов собственных исследований. В ней представлены данные уровня изученных молекул в ткани опухоли и сыворотки крови, выполнен корреляционный анализ и установлены связи между полученными параметрами. Установлено количество Т-лимфоцитов и их основных популяций в крови. Особое внимание диссертант уделил определению количественного состава субпопуляций цитотоксических Т-лимфоцитов в крови. Выполнен корреляционный анализ и установлены взаимосвязи между концентрацией иммунных контрольных точек в ткани опухоли и количеством субпопуляций цитотоксических Т-лимфоцитов в крови у пациентов с диагнозом: рак толстой кишки.

В главе «Обсуждение полученных результатов» соискателем представлены итоги выполненного исследования и подробно обсуждаются полученные данные в сравнении с результатами отечественных и зарубежных исследователей. По результатам работы разработана схема патогенеза опухолевой иммуносупрессии при колоректальном раке.

Автореферат в полном объеме раскрывает содержание диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, внедрены в учебный процесс кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. Разработанная компьютерная программа может быть использована в амбулаторной работе поликлиники ГУЗ «Забайкальский краевой онкологический диспансер» г. Чита.

Общие замечания к диссертационной работе. В целом работа носит законченный характер и является цельным научным исследованием. Принципиальных замечаний и возражений по сути и структуре работы, формулировке цели, задач исследования, основных положений, количеству и качеству анализируемого материала, интерпретации результатов исследования и сделанных на основании этого выводов нет. Имеющиеся отдельные стилистические погрешности и опечатки в целом не снижают научной значимости и практической ценности работы и не могут повлиять на высокую оценку диссертации. Наряду с положительной оценкой возникли вопросы дискуссионного характера:

1. Можно ли экстраполировать выводы на злокачественные новообразования других локализаций?
2. Можно ли по изменениям количества субпопуляций цитотоксических Т-лимфоцитов: $CD8^+CD57^+$ и Т-лимфоцитов центральной памяти ($CD8^+CM$) судить о динамике патологического процесса и об эффективности проводимого лечения?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Четверякова Андрея Валерьевича на тему: «Механизмы развития опухолевой иммуносупрессии в патогенезе рака толстой кишки» является законченной научно-квалификационной работой и соответствует пунктам паспорта специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки):

п. 2 – изучение механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенных факторов, в том числе механизмов формирования патологических систем и нарушений информационного процесса, обуславливающих развитие заболеваний;

п. 6 – изучение механизмов, лежащих в основе различных исходов и осложнений болезни; анализ причин и механизмов развития неполного выздоровления и формирования хронического течения болезни;

п. 8 – изучение защитных, компенсаторных и приспособительных реакций организма, развивающихся в ответ на действие повреждающих факторов различной природы и при развитии патологических процессов.

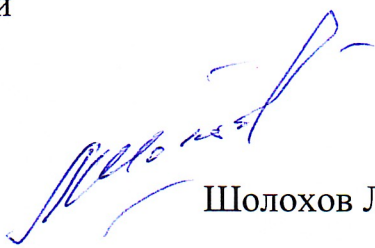
Диссертация А.В. Четверякова на тему: «Механизмы развития опухолевой иммуносупрессии в патогенезе рака толстой кишки» является научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной задачи по установлению патогенетического значения иммунных контрольных точек в развитии опухолевой иммуносупрессии при колоректальном раке, сопровождающейся угнетением адаптивного иммунитета, а именно снижением количества цитотоксических Т-лимфоцитов и их субпопуляций, что имеет существенное значение для патологической физиологии.

По актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертация А.В. Четверякова на тему: «Механизмы развития опухолевой иммуносупрессии в патогенезе рака толстой кишки» соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук согласно п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции от 26.10.2023 г.), а ее автор

Четверяков Андрей Валерьевич достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

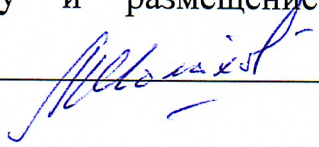
Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий лабораторией физиологии
и патологии эндокринной системы
ФГБНУ «Научный центр проблем
здоровья и репродукции человека»



Шолохов Леонид Федорович

На обработку и размещение моих персональных данных в сети
Согласен _____



Данные о докторе медицинских наук,
профессоре Шолохове Л.Ф. заверяю:

Ученый секретарь ФГБНУ
«Научный центр проблем здоровья
семьи и репродукции человека»,
доктор биологических наук

Курашова Надежда Александровна



12 января 2024 г.

Подпись *Шолохова Л.Ф.*
удостоверяю *Курашовой Н.А.*
Начальник отдела
кадров *А. Масарова О.Н.*

