

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации

Четверякова Андрея Валерьевича

«Механизмы развития опухолевой иммуносупрессии в патогенезе рака толстой кишки», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)

Тема диссертационной работы Четверякова Андрея Валерьевича посвящена исследованию патогенетического значения иммунных контрольных точек, растворимой формы CD25 и трансформирующего фактора роста- β 1 в формировании опухолевой иммуносупрессии при раке толстой кишки.

Данные последних лет указывают на ведущую роль иммунных контрольных точек (CTLA-4, PD-1, LAG-3, TIM-3) в механизмах «ускользания» опухолевых клеток от иммунного надзора, что способствует росту и развитию злокачественного новообразования. В настоящее время ведется поиск перспективных направлений в изучении канцерогенеза, которые могут раскрыть неизвестные механизмы прогрессирования рака. Одним из таких направлений является исследование механизмов развития опухолевой иммуносупрессии. В настоящее время при различных злокачественных новообразованиях (меланома, лимфома, рак молочной железы) выявлены ко-ингибирующие белки, играющие ведущее значение в угнетении иммунитета. Данные молекулы явились «мишенью» для таргетной терапии. Данных о роли иммунных контрольных точек в формировании опухолевой иммуносупрессии при раке толстой кишки недостаточно, некоторые из них противоречивы. В связи с этим диссертационное исследование Четверякова А.В. актуально и имеет научную и практическую ценность.

В работе чётко сформулированы цель и задачи исследования, представлен достаточный объем фактического материала, подробно описан дизайн работы и полученные результаты. Представленные научные положения четко аргументированы и в меру обоснованы в тексте автореферата.

Представленные в автореферате выводы основываются на данных, полученных в ходе исследования, в которое были включены 94 пациента, из них 69 больных с опухолью толстой кишки, 25 - контрольная группа. Достоверность

полученных данных определяется достаточной выборкой, количеством проведенных исследований, а также применением современных методов лабораторной и инструментальной диагностики. Результаты исследования, представленные в диссертации, обработаны современным статистическими методами с использованием корреляционного анализа.

В рамках диссертационного исследования соискатель установил новые механизмы развития опухолевой иммуносупрессии, основанные на участии белка TIM-3 и его лиганда Galectin-9, а также молекулы LAG-3 в угнетении иммунитета у больных с раком толстой кишки. Показано, что увеличение уровня TIM-3, Galectin-9 и LAG-3 сопровождается угнетением адаптивного иммунитета, что выражается в уменьшении количества Т-клеток ($CD3^+$), Т-хелперов ($CD3^+CD4^+$) и цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD3^+CD8^+$) в крови. Автором впервые выявлено, что основной патогенетический механизм действия молекул TIM-3 и LAG-3 заключается в снижении количества субпопуляций цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD3^+CD8^+CD57^+$ и $CD3^+CD8^+CM$).

Практическая значимость работы состоит в определении пороговых значений для TIM-3 и его лиганда Galectin-9, белка CTLA-4 и лиганда B7-2, а также молекулы sCD25 в сыворотке крови. Полученные данные важны для скрининга онкологической патологии толстой кишки, что имеет значимость в своевременном выявлении новообразований толстой кишки. Автором разработана программа для определения вероятности онкологической патологии толстого кишечника (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022613721).

Основные положения диссертационного исследования отражены в 16 научных работах, в том числе 10 статей в ведущих научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России. Одна публикация представлена в научном рецензируемом журнале, входящем в список международных реферативных баз данных и систем цитирования (Scopus). Таким образом, результаты работы широко апробированы, неоднократно докладывались и обсуждались на конференциях различного уровня.

Автореферат диссертации корректно оформлен, выверен и хорошо иллюстрирован. Принципиальных замечаний к автореферату нет.

Диссертационное исследование Четверякова А.В. «Механизмы развития опухолевой иммуносупрессии в патогенезе рака толстой кишки» является завершённой научно-квалификационной работой, соответствующей основным критериям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9 Положения «О присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями от 26.10.2023 г.), а её автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Заведующий кафедрой
патологической физиологии
Федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Алтайский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
кандидат медицинских наук,
доцент

Вдовин Вячеслав Михайлович

«17» января 2024 г.

Подпись кандидата медицинских наук, доцента В.М. Вдовина заверяю:

«17» января 2024 г.



Подпись заверяю
Заместитель начальника
управления кадров
Э.Г. Пожидаева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 656038, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40

Телефон: +7 (3852) 566-947

Адрес электронной почты: k-patfiz@asmu.ru