

## 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)*

В структуре онкологической заболеваемости злокачественные новообразования толстой кишки занимают третье место. Также наблюдается неуклонный рост количества случаев выявления колоректального рака у лиц в возрасте до 50 лет. Несмотря на улучшение ранней диагностики рака толстой кишки и современные методы комплексного лечения, летальность в течение года после постановки диагноза превышает 25%. Такие показатели обусловлены тем, что злокачественная опухоль по мере своего роста и развития способствует формированию опухолевой иммуносупрессии. Угнетение иммунитета способствует раннему метастазированию и нарушению функций других жизненно важных органов. В настоящее время механизмы развития опухолевой иммуносупрессии являются ведущей областью исследования канцерогенеза. Установлены молекулы, которые регулируют иммунный ответ и предотвращают развитие аутоиммунных реакций. Эти молекулы получили название иммунные контрольные точки (ИКТ). Было установлено, что опухолевые клетки используют ИКТ для угнетения адаптивного иммунитета при раке. На основании полученных данных была разработана и применена таргетная терапия. Использование таргетной терапии, основанной на блокировании ИКТ, позволило получить положительные результаты лечения у онкологических больных (увеличение срока ремиссии и общей выживаемости). Однако процесс изучения роли ИКТ в развитии опухолевой иммуносупрессии при раке толстой кишки находится в фазе активного накопления данных. На основании вышесказанного считаю, что выбор темы исследования Четверяковым А.В. является оправданным и актуальным.

Цель работы заключается в установлении патогенетического значения иммунных контрольных точек, растворимой формы CD25 и трансформирующего фактора роста- $\beta$ 1 в формировании опухолевой иммуносупрессии при раке толстой кишки. Задачи исследования сформулированы четко, соответствуют цели. Результаты работы основаны на достаточной выборке больных (69 пациентов с опухолью толстой кишки, 25 лиц контрольной группы), обработка результатов произведена при помощи современных методов статистического анализа.

Научная новизна исследования заключается в том, что диссертант установил новые механизмы развития опухолевой иммуносупрессии при раке толстой кишки, которые основаны на участии белка TIM-3 и его лиганда Galectin-9, а также молекулы LAG-3. Выявлено, что высокий уровень белка TIM-3 и его лиганда Galectin-9, а также молекулы LAG-3 сопровождается угнетением адаптивного иммунитета, что проявляется снижением количества Т-клеток (CD3<sup>+</sup>), Т-хелперов (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>) и цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>) в крови. Автором впервые показано, что механизм действия молекул TIM-3 и LAG-3 заключается в уменьшении количества некоторых субпопуляций цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>CD57<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>CM).

Практическая значимость работы заключается в определении значений для белка TIM-3 и его лиганда Galectin-9, молекулы CTLA-4 и лиганда B7-2, а также растворимой формы CD25 в сыворотке крови. Полученные данные можно применить для раннего выявления опухоли толстой кишки. На основании полученных параметров разработана программа для определения вероятности онкологической патологии толстого кишечника.

Материалы диссертационного исследования достаточно апробированы на конференциях регионального, федерального и международного уровня, автор имеет достаточное количество печатных работ, в том числе работы, опубликованные в журналах, рекомендованных перечнем Высшей аттестационной комиссии Минобрнауки России. Автореферат в полной мере

даёт чёткое представление о проведенной работе. Замечаний и вопросов к автореферату нет.

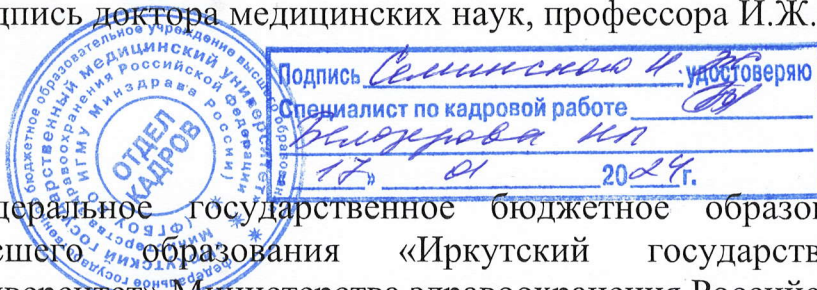
Согласно представленному автореферату, диссертация Четверякова Андрея Валерьевича «Механизмы развития опухолевой иммуносупрессии в патогенезе рака толстой кишки» является завершённой научно-квалификационной работой. Диссертация имеет практический и научный интерес, соответствует требованиям п. 9 Положения «О присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями от 26.10.2023 г., а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Заведующий кафедрой патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики  
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
доктор медицинских наук,  
профессор

Семинский Игорь Жанович

«17» января 2024 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора И.Ж. Семинского заверяю:



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Адрес: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1  
Телефон: +7 (3952) 24-38-25  
Адрес электронной почты: rektorat@irkgm.ru