

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)**

Рак толстой кишки занимает ведущее место в структуре заболеваемости онкологических больных. Прогноз для пациентов со злокачественной опухолью толстой кишки неблагоприятный, отмечается высокая смертность и высокий процент прогрессирования заболевания после проведенного комплексного лечения. Для изменения этой тенденции ведется постоянный поиск эффективных методов лечения, в особенности иммунотерапии. Перспективное направление в этой области исследований является изучение иммунных контрольных точек (ИКТ). Иммунные контрольные точки регулируют иммунный ответ, однако клетки опухоли используют их для блокирования иммунитета, в особенности угнетения активности цитотоксических Т-лимфоцитов. Основными ингибирующими ИКТ являются молекулы LAG-3, TIM-3, CTLA-4, PD-1. Данных о роли ИКТ в развитии опухолевой иммуносупрессии при раке толстой кишки недостаточно. Выявление ключевых ингибирующих белков при колоректальном раке позволит определить «мишени» для разработки таргетной терапии. В связи с этим, диссертационное исследование Четверякова А.В. является актуальным как в теоретическом, так и в практическом аспектах.

Разработан дизайн исследования, сформированы группы больных (44 пациента со злокачественной опухолью толстой кишки и 25 с доброкачественным новообразованием), также 25 лиц включены в контрольную группу. Полученные данные обработаны современными методами статистического анализа. Выводы соответствуют поставленным

задачам и отражают результаты исследования. Научные положения четко аргументированы и лаконичны, подтверждены в достаточной мере полнотой и глубиной анализа собственного материала.

Научная ценность исследования, заключается в том, что диссертант выявил новые механизмы развития опухолевой иммуносупрессии при колоректальном раке. Высокая концентрация белков TIM-3 и LAG-3 сопровождается снижением адаптивного иммунитета, что выражается в уменьшении количества цитотоксических Т-лимфоцитов и их субпопуляций ($CD8^+CD57^+$ и $CD8^+CM$). 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. На основании полученных параметров для CTLA-4 и лиганда B7-2 разработана программа для определения вероятности онкологической патологии толстого кишечника, что несет ценность для раннего выявления для данного злокачественного образования.

Принципиальных замечаний к автореферату диссертации нет.

Считаю, что диссертация Четверякова Андрея Валерьевича является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена важная задача, заключающаяся в определении новых механизмов развития опухолевой иммуносупрессии у больных с колоректальным раком. Эти механизмы реализуются иммунными контрольными точками, блокирующими адаптивный иммунитет, что проявляется уменьшением количества цитотоксических Т-лимфоцитов, а также их субпопуляций с фенотипами: $CD3^+CD8^+CD57^+$ и $CD3^+CD8^+CD45RA^-CD45RO^+CD62L^+CCR7^+$.

Таким образом, по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости представленная диссертация Четверякова Андрея Валерьевича является завершенной научно-квалификационной работой и соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п.9 Положения «О присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации 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).

Профессор кафедры
патологической физиологии
и клинической патофизиологии
Федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Новосибирский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
доктор медицинских наук,
доцент



Шилов Сергей Николаевич

«22» января 2024 г.

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

Адрес: 630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52

Телефон: +7-913-986-69-82

Адрес электронной почты: newsib54@gmail.com

