

## ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Масленникова Владимира Валерьевича на тему «Клинико-лабораторное значение экспрессии PD-L1 в опухоли, sPD-1 и sPD-L1 в сыворотке крови больных колоректальным раком», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук и выполненной по специальности 3.3.8 – клиническая лабораторная диагностика**

Экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о том, что рост клеток рака толстой кишки регулируются ключевыми компонентами контрольной точки иммунитета PD-1/PD-L1 – рецептором программируемой гибели клетки PD-1 и его лигандом PD-L1, которые играют важную роль в иммунитете человека. При этом, известно, что сигнальная система PD-1/PD-L1 обладает одновременно двойственным эффектом на иммунные клетки, с одной стороны – стимулирует апоптоз антиген-специфичных Т-клеток, а с другой – подавляет апоптоз регуляторных, супрессорных Т-клеток, что использует опухоль для «ускользания» от иммунного ответа. Исследователи полагают, что уровни и соотношение компонентов системы PD-1/PD-L1 играют важную роль в патогенезе колоректального рака. В последнее десятилетие особый интерес у онкологов представляют растворимые формы рецептора sPD-1 и его лиганда sPD-L1 в крови онкологических пациентов, а их соотношение является фактором, связанным с прогрессией заболевания. Все это определяет своевременность и актуальность настоящего диссертационного исследования.

Поэтому перед диссертантом стояла основная цель – сравнить уровни экспрессии PD-L1 в клетках опухоли и ее микроокружения с сывороточными концентрациями рецептора sPD-1 и лиганда sPD-L1 у практически здоровых людей, больных доброкачественными и злокачественными опухолями толстой кишки с учетом основных клинико-морфологических характеристик опухоли для выделения наиболее перспективных биологических маркеров в диагностике, клиническом течении, а также оценке прогноза рака толстой кишки. Работа по данной теме выполнена в России впервые.

Проведенное иммуноферментное исследование содержания сывороточных маркеров sPD-1 и sPD-L1 отличалось у больных раком толстой кишки и практически здоровых людей. Обнаружено, что у здоровых людей концентрации sPD-1 и sPD-L1 статистически значимо выше, чем у больных колоректальным раком, при этом не выявлено различий в концентрациях sPD-1 и sPD-L1 при доброкачественных и злокачественных опухолях толстой кишки. Отмечено, что в отличие от sPD-1, концентрации sPD-L1 связаны с полом здоровых и больных раком толстой кишки и достоверно снижены у женщин по сравнению с мужчинами независимо от

характера выявленной опухоли. Кроме того, исходные концентрации исследованных маркеров не связаны с морфологическим строением опухоли, степенью дифференцировки и ее локализацией в толстой кишке. Однако в отличие от sPD-1 обнаружено статистически значимое повышение медианы sPD-L1 при увеличении критерия T и при наличии метастазов. Также при колоректальном раке выявлена прямая корреляционная зависимость между концентрациями sPD-1 и sPD-L1, которая ослабевала до незначимой величины при G-3, T4, N2, M1. В группе больных доброкачественными опухолями толстой кишки такая зависимость отсутствовала. Иммуногистохимический анализ выявил экспрессию PD-L1 в 26% клеток опухоли больных КРР, уровни которой коррелировали только со стадией новообразования. Высокая степень экспрессии PD-L1 в клетках стромы колоректального рака обнаружена в 29% образцов, низкая - в 35% и не коррелировала с основными клинико-морфологическими характеристиками заболевания, за исключением стадии опухолевого процесса. Вместе с тем, диссертант не обнаружил зависимости сывороточных показателей sPD-1, sPD-L1 с уровнями экспрессии PD-L1 в клетках опухоли и стромы больных раком толстой кишки. Особое внимание следует обратить на то, что автор диссертационной работы выделил группу больных колоректальным раком высокого риска с сывороточными уровнями sPD-L1  $\Rightarrow$  9,6 пг/мл, которые имеют крайне неблагоприятный прогноз выживаемости и нуждаются после хирургического удаления опухоли в адьювантной лекарственной терапии с последующим пристальным наблюдением. Практическое значение полученных результатов определяется возможностью оптимизации процесса диагностики и терапии при опухолях толстой кишки на основе данных по содержанию растворимых форм рецептора PD-1 и его лиганда PD-L1 в крови больных, а также открытием перспектив новых направлений в клинической лабораторной диагностике.

Представленные данные достоверны и достаточно убедительны, чтобы использовать в практической онкологии комплекс этих маркеров у больных раком толстой кишки. Поэтому настоящее исследование имеет не только важное теоретическое значение, но и практическое, а результаты этой работы можно использовать в практическом здравоохранении.

Выводы диссертационной работы конкретны, соответствуют задачам и цели исследования и имеют практическую значимость.

По результатам исследования опубликовано 7 работ в научных журналах, а материалы диссертации обсуждены и докладывались на крупных российских конгрессах. Замечаний по оформлению автореферата не имею.

Автореферат Масленникова В.В. на тему: «Клинико-лабораторное значение экспрессии PD-L1 в опухоли, sPD-1 и sPD-L1 в сыворотке крови больных колоректальным раком», соответствует профилю специальности 3.3.8 – клиническая лабораторная диагностика и содержит новые научно обоснованные результаты, свидетельствующие о решении важной задачи по повышению эффективности оценки диагностического прогноза колоректального рака.

Доцент кафедры клинической биохимии  
и лабораторной диагностики  
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия  
имени С.М. Кирова»  
кандидат медицинских наук

*03 июня 2024*



Г.И. Элькин

Подпись доцента Элькина Г.И. заверяю:  
Начальник отдела (организации научной работы  
и подготовки научно-педагогических кадров)  
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия  
имени С.М. Кирова»



Д.В. Овчинников

Адрес заведения: 194044 г. Санкт-Петербург, улица Академика Лебедева 6, лит.Ж  
Телефон 8(812)2923201, email: vmeda-nio@mil.ru