

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Боженко Владимира Константиновича, заведующего научно-исследовательским отделом молекулярной биологии и экспериментальной терапии опухолей Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертацию Карповой Регины Васильевны «Иммуноадгезионные механизмы в развитии экспериментальных опухолей», представленную к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Актуальность темы

Актуальность темы исследования Карповой Р.В. обусловлена тем, что механизмы патогенеза возникновения и прогрессии опухолей с возрастом изучены недостаточно. Предполагается, что в качестве механизма может служить нарушение иммуноадгезионных взаимодействий эффекторов иммунитета и клеток-мишеней, что имеет важное значение в экранировании опухоли от иммунологического надзора, способствуя ее инвазии и метастазированию. Дефицит тканеспецифических, а затем и гистонеспецифических молекул адгезии (ICAM) на опухолевых клетках индуцирует снижение экспрессии на эффекторах иммунитета соответствующих лигандов из семейства $\beta 2$ лейкоцитарных интегринов, LFA-1 и Mac-1, что, в свою очередь, способствует снижению иммунологических реакций организма против опухоли. В то же время актуально исследование цитокинов, вовлеченных в каскад регулирования межклеточных адгезионных процессов, в частности интерлейкинов 6 и 10.

Таким образом, тема диссертации Карповой Р.В., целью которой является научное обоснование роли иммуноадгезионных механизмов в контроле уровня опухолеобразования и продолжительности жизни животных на примере развития экспериментальных опухолей, представляется актуальной.

Степень новизны, достоверности и обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором впервые предложены пути коррекции периферических иммуноадгезионных механизмов с участием лейкоцитарных интегринов и сигнальной реактивности цитокинов, имеющих значение для инфильтрации спонтанных опухолей цитотоксическими лимфоцитами, снижения частоты опухолеобразования, числа и размеров опухолей, а также повышения выживаемости и улучшения соматического статуса животных с генетически обусловленным гепатоканцерогенезом на примере мышей-самцов линии СВА.

Результаты исследования, а также выявленные корреляционные связи численности дофаминергических нейронов головного мозга, частоты спонтанного опухолеобразования и продолжительности жизни мышей-самцов линии СВА дают основания полагать роль центральных нейрональных (при участии дофаминергической системы головного мозга) механизмов в контроле опухолевого процесса, что, вероятно, послужит предпосылкой более глубокого изучения этой проблемы и возможности включения геропротекторов в потенциал профилактики и терапии злокачественных новообразований.

Вместе с тем в ходе работы автором получены данные, позволяющие рассматривать комплексный фитоадаптоген перспективным для изучения в качестве профилактического, а также иммуно- и биотерапевтического агента-геропротектора при включении в лечение, а также при реабилитации для повышения продолжительности и качества жизни онкологических больных.

Достоверность результатов базируется на значительном объеме проведенных исследований - в работу включено около 1000 экспериментальных животных, изучали профилактическое (краткосрочное) и лечебное (долгосрочное) воздействия фитоадаптогеном в двух формах, параметры оценивали в различные периоды онтогенеза, животные находились под наблюдением от рождения до естественной гибели. Современные иммунобиологические и статистические методы соответствуют поставленным

задачам. Объем исследования, его всесторонний и тщательный анализ достаточны для формулирования и обоснования выводов и рекомендаций.

Приоритет исследований по теме диссертации защищен двумя патентами Российской Федерации «Способ профилактики развития опухолей у экспериментальных животных с высокой частотой спонтанного опухолеобразования» (№ 2507599) и «Способ лечения экспериментальных животных с высокой частотой спонтанного опухолеобразования» (№ 2481849).

Оценка содержания и оформления диссертации

Диссертация изложена на 216 страницах машинописного текста, имеет традиционную структуру и включает в себя введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, 9 глав результатов собственных исследований с их обсуждением, заключение, выводы, список сокращений и список литературы. Диссертация иллюстрирована 27 таблицами и 28 рисунками. Работа содержит ссылки на 449 источников литературы, в том числе 76 - отечественных и 373 - зарубежных.

Введение отражает актуальность темы исследования и степень ее разработанности, методологию, научную новизну и теоретически-практическую значимость работы. В соответствии с четко обоснованной целью исследования автор формулирует 10 задач. Представленные данные о научных публикациях по теме диссертации удовлетворяют требованиям ВАК.

Обзор литературы свидетельствует о широком научном кругозоре диссертанта. В обзоре рассматриваются молекулярные основы адгезионных взаимодействий, вопросы, касающиеся роли адгезионных нарушений, а также цитокинов в процессе опухолевого роста. Представлены современные исследования о роли дофамина в процессе старения, иммуномодуляции, а также данные о противоопухолевых свойствах этого катехоламина. Обзор достаточно полно отражает имеющиеся на сегодняшний день данные по биологической активности фитоадаптогенов как нетоксичных модификаторов защитных систем организма, в частности их способности регулировать адгезионные взаимодействия.

Глава «Материалы и методы исследования» отражает современный и адекватный методический подход, использованный автором в работе, с привлечением иммунологических, иммуногистохимических, морфологических, поведенческих, статистических методов. Достоверность полученных в ходе научной работы результатов обусловлена большим объемом исследованных объектов (экспериментальных животных) и современным уровнем примененных методов. Для анализа полученных данных применены адекватные статистические методы анализа.

Результаты и их обсуждение.

Это раздел диссертации включает 8 глав. В третьей главе « Экспрессия лейкоцитарных интегринов lfa-1 и mac-1 у мышей-самцов сва в онтогенезе, а также при профилактическом и лечебном воздействии комплексного фитоадаптогена» показано, что у мышей-самцов СВА, генетически предрасположенных к развитию спонтанных опухолей, выявлены факторы, нарушение которых можно связать с образованием и прогрессией опухолей. К ним относятся снижение экспрессии лейкоцитарных интегринов LFA-1 и Mac-1 на клетках периферической крови. В четвертой главе приводятся результаты по динамике интерлейкинов 6 и 10 в сыворотке крови мышей-самцов СВА в онтогенезе, а также возможности коррекции этих показателей комплексным фитоадаптогеном и показано, что его применение может способствовать снижению количества иммуносупрессивных цитокинов в сыворотке крови. В главе 5 проведена оценка частоты опухолеобразования и размеров гепатокарцином у мышей-самцов СВА а в главе 6 приведены результаты по морфологическому анализу сформировавшихся опухолей в печени мышей. Автором показано, что в позднем онтогенезе у 100% животных контрольной группы выявляли умеренно- и низкодифференцированные трабекулярные и трабекуляно-ацинарные гепатокарциномы. При этом применение КФА приводит к достоверному снижению частоты и объема образовавшихся опухолей. Автором проведено иммунофенотипирование опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (Глава 7) и показано, что использование КФА приводит к увеличению миграции

CD8 лимфоцитов в опухолевую ткань. В главе 8 приводятся результаты по оценке продолжительности жизни животных, а в главе 9 по оценке их соматического статуса и показано, что применение КФА достоверно увеличивает общую продолжительность жизни, что можно объяснить снижением частоты спонтанного опухолеобразования. Увеличение продолжительности жизни экспериментальных животных сопровождалось улучшением (сохранением, по сравнению с контролем) показателей двигательной активности, показателей веса и аллопеции. Таким образом, применение адаптогена повышало продолжительность жизни животных с сохранением удовлетворительного соматического статуса. В главе 10 автор приводит результаты по динамике тестостерона и кортикостерона в сыворотке крови мышей СВА при воздействии комплексного фитоадаптогена. Эти исследования представляют специальный интерес, т.к. известно, что старение у самцов сопровождается изменением концентрации этих гормонов. Автор показал, что закономерное снижение тестостерона и увеличение уровня кортикоидов с возрастом в контрольной группе нормализуется на фоне применения КФА. В главе 11 приводятся результаты по изучению показателей дофаминергических нейронов головного мозга мышей-самцов СВА в онтогенезе в контроле и на фоне двух режимов введения КФА и показано, что оба режима применения КФА предупреждают возрастное снижение численности дофаминергических нейронов в головном мозге. Таким образом, в результате проведенного комплексного исследования системных и местных возрастных изменений на животной модели спонтанного канцерогенеза автор показал связь нарушений периферических иммуноадгезионных взаимодействий эффекторов иммунитета и клеток-мишеней с потерей ДА-нейронов головного мозга, что детализирует стрессорный механизм этиологии рака. Полученные данные влияния комплексного «адаптогена» КФА позволили выявить ряд механизмов защиты организма от спонтанного канцерогенеза.

В разделе «**Заключение**» автор всесторонне обсуждает и анализирует собственные результаты и сопоставляет с работами по данной проблеме отечественных и зарубежных исследователей.

Выводы диссертации логично вытекают из полученных результатов и полностью соответствуют поставленным задачам.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Учитывая возможность регуляции численности дофаминергических нейронов головного мозга при коррекции периферических иммуноадгезионных механизмов с участием лейкоцитарных интегринов и сигнальной реактивности цитокинов, сывороточного содержания стресс-гормона кортикостерона и тестостерона, а также частоты опухолеобразования, выживаемости и соматического состояния мышей-самцов СВА, генетически предрасположенных к развитию гепатокарцином, можно полагать роль центральных нейрональных (при участии дофаминергической системы) и периферических иммуноадгезионных механизмов в контроле злокачественного опухолеобразования и увеличения продолжительности жизни.

Связь нарушения периферических иммуноадгезионных механизмов с потерей дофаминергических нейронов головного мозга детализирует механизм опухолеобразования в результате хронического стресса.

Инфильтрация спонтанных гепатокарцином мышей-самцов СВА цитотоксическими CD8⁺лимфоцитами, экспрессирующими лейкоцитарные интегрины LFA-1 и Mac-1, может иметь значение для подавления опухолевого процесса и увеличения продолжительности жизни животных.

Тест-система с использованием мышей СВА с генетически обусловленными гепатокарциномами и учитывающая иммуноадгезионные параметры периферической крови, фенотип опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов, численность дофаминергических нейронов головного мозга, уровень опухолеобразования, а также выживаемость и соматический статус экспериментальных животных рекомендуется для исследования препаратов, перспективных в качестве компонентов профилактических и терапевтических

воздействий у лиц с повышенным риском развития злокачественных новообразований и с целью замедления процесса, особенно при гепатокарциномах.

Апробация работы и внедрение результатов в практику

Основные результаты исследования были представлены автором на российских и международных научных конгрессах и конференциях. Результаты диссертации отражены в публикациях по теме исследования. Опубликовано 70 научных работы, в том числе 28 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Разработаны 2 методических руководства по способам оценки противоопухолевой и профилактической активности иммуномодуляторов в отношении опухолей на модели спонтанного гепатоканцерогенеза. Работа поддержана двумя патентами Российской Федерации.

Разработанная тест-система на модели генетически обусловленного гепатоканцерогенеза мышей с учетом иммуноадгезионных показателей периферической крови и фенотипа опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов, численности дофаминергических нейронов головного мозга, уровня опухолеобразования, а также выживаемости и соматического состояния экспериментальных животных используется в лаборатории иммунофармакологии НИИ ЭДиТО для скрининга *in vivo* нетоксичных иммуномодуляторов природного происхождения, перспективных в качестве компонентов профилактических и терапевтических воздействий для онкологических больных.

Заключение

Диссертация Карповой Регины Васильевны «Иммуноадгезионные механизмы в развитии экспериментальных опухолей» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований осуществлено решение актуальной научной проблемы иммуноадгезионных механизмов в развитии опухолей и путей их коррекции для

усиления противоопухолевого иммунного ответа, а также разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как достижение в развитии научного направления патогенетической терапии и профилактики злокачественных новообразований.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости результатов, полученных на современном методическом уровне, диссертация Карповой Р.В. соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а соискатель Карпова Регина Васильевна достойна присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Заведующий научно-исследовательским отделом молекулярной биологии и экспериментальной терапии опухолей ФГБУ РНЦРР Минздрава России, доктор медицинских наук по специальности 14.01.12 - Онкология, профессор

Боженко Владимир Константинович

«23» декабрь 2021 г.

Подпись д.м.н., профессора Боженко В.К. удостоверяю

Ученый секретарь ФГБУ РНЦРР Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

Цаллагова Земфира Сергеевна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86. Тел. 8(495)334-23-35
E-mail: mailbox@rncrr.ru