

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.032.01 (Д 001.017.01),
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. БЛОХИНА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА
БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 03 февраля 2022г., №2

О присуждении Карповой Регине Васильевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени доктора биологических наук.

Диссертация «Иммуноадгезионные механизмы в развитии экспериментальных опухолей» по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия («биологические науки») принята к защите 23 сентября 2021 года, протокол № 21, диссертационным советом 21.1.032.01 (Д 001.017.01), созданным на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (115522, г. Москва, Каширское шоссе, д.24, Приказ о создании диссертационного совета №105/нк от 11.04.2012 г).

Соискатель Карпова Регина Васильевна, «30» апреля 1963 года рождения.

В 1985 году соискатель окончила ветеринарно-биологический факультет Московской ордена трудового красного знамени ветеринарной академии им. К.И. Скрябина по специальности «Биохимия».

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук «Разработка и обоснование способа определения биологической активности фитоадаптогенов на модели одноклеточных эукариот» защитила в 1997 году в

диссертационном совете, созданном на базе Российского химико-технологического университета им. Д.И. Менделеева. Диплом КТ № 037416.

Работает старшим научным сотрудником лаборатории иммунофармакологии научно-исследовательского института (НИИ) экспериментальной диагностики и терапии опухолей федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России).

Диссертация выполнена в лаборатории иммунофармакологии НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России.

Научные консультанты-

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, Матвеев Всеволод Борисович, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора по научной и инновационной работе;

доктор биологических наук, профессор, Бочарова Ольга Алексеевна, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей, лаборатория иммунофармакологии, заведующая.

Официальные оппоненты:

Боженко Владимир Константинович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Федерации, научно-исследовательский отдел молекулярной биологии и экспериментальной терапии опухолей, заведующий;

Голенков Анатолий Константинович, доктор медицинских наук, профессор, государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», кафедра терапии, профессор;

Титов Константин Сергеевич, доктор медицинских наук, доцент, медицинский институт федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов», факультет непрерывного медицинского образования, кафедра хирургии и онкологии, заведующий

дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», г. Москва, в своем положительном отзыве, подписанном Костюк Светланой Викторовной, доктор биологических наук, доцент, лаборатория молекулярной биологии, заведующая, указала, что диссертация является законченным научно-квалификационным трудом, представляющим собой весомое достижение в области фундаментальной и практической онкологии, решая проблему иммуноадгезионных механизмов онкогенеза для усиления иммунореактивности организма против злокачественных новообразований. Представленная работа соответствует всем 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, от 01 октября 2018 г. № 1168, от 11 сентября 2021 г. № 1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Карпова

Регина Васильевна, достойна присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Соискатель имеет 164 опубликованных работы, в том числе по теме диссертации опубликовано 70, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 28 работ.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных Карповой Региной Васильевной работах. Научные публикации написаны в соавторстве, при личном вкладе соискателя не менее 75%, общий объем научных изданий составляет 7 печатных листов. Статьи соискателя имеют научно-теоретический и научно-практический характер. В опубликованных работах отражены результаты комплексного иммунобиологического исследования мышей-самцов линии СВА, генетически предрасположенных к развитию спонтанных опухолей с применением разных методов, предложены подходы адекватной коррекции нарушений иммуноадгезионных взаимодействий эффекторов иммунитета и клеток-мишеней для усиления иммунореактивности организма в отношении злокачественных опухолей, снижения уровня опухолеобразования и повышения продолжительности жизни.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Бочарова, О.А. Адгезия в биологии рака / О.А. Бочарова, Р.В. Карпова // Российский биотерапевтический журнал. – 2006. – Т. 5, № 3. – С. 55-60.
2. Шейченко, О.П. Возможность использования электронных спектров поглощения для стандартизации многокомпонентного препарата / О.П. Шейченко, О.А. Бочарова, В.И. Шейченко, О.Н. Толкачев, Е.В. Бочаров, Р.В. Карпова, В.А. Быков // Вопросы биологической медицинской и фармацевтической химии. – 2007. – Т. 5, № 2. – С. 20-25.
3. Бочаров, Е.В. Нейропротекторные свойства фитоадаптогенов / Е.В. Бочаров, В.Г. Кучеряну, О.А. Бочарова, Р.В. Карпова // Вестник РАМН. – 2008. – № 4. – С. 47-50.

4. Бочарова, О.А. Комплексные фитоадаптогены в онкологии и геронтологии / О.А. Бочарова, М.И. Давыдов, А.Ю. Барышников, А.А. Клименков, В.Б. Матвеев, М.М. Пожарицкая, И.А. Иванова-Смоленская, Р.В. Карпова, Э.Г. Горожанская, О.П. Шейченко, Б.П. Суханов, Г.Н. Крыжановский, Н.П. Бочков, В.А. Быков, В.А. Тутельян, А.А. Воробьев, В.А. Княжев // Вестник РАМН. – 2009. – № 8. – С. 21-25.
5. Бочарова, О.А. Экспрессия лейкоцитарных интегринов и некоторых цитокинов при использовании фитоадаптогена у высококорковых мышей / О.А. Бочарова, Р.В. Карпова, В.А. Ильенко, Е.В. Бочаров, И.В. Казеев // Технологии живых систем. – 2012. – № 3. – С. 13-17.
6. Шейченко, О.П. Исследование комплексного фитоадаптогена методом ВЭЖХ / О.П. Шейченко, О.А. Бочарова, Б.А. Крапивкин, Е.В. Уютова, Р.В. Карпова, И.В. Казеев, Е.В. Бочаров, В.А. Быков // Вопросы биологической медицинской и фармацевтической химии. – 2012. – № 10. – С. 52-59.
7. Бочарова, О.А. Лейкоцитарные интегрины при гепатоканцерогенезе мышей высококорковой линии СВА / О.А. Бочарова, Р.В. Карпова, В.А. Ильенко, Е.В. Бочаров, И.В. Казеев // Российский биотерапевтический журнал. – 2013. – Т. 12, № 3. – С. 53-56.
8. Куренная, О.Н. Антимутагенез мультифитоадаптогена в клетках дрожжей-сахаромицетов / О.Н. Куренная, Р.В. Карпова, О.А. Бочарова, И.В. Казеев, Е.В. Бочаров, В.Г. Королев // Генетика. – 2013. – Т. 49, № 12. – С. 1364-1369.
9. Бочаров, Е.В. Исследование радиозащитной активности мультифитоадаптогена в эксперименте на мышцах / Е.В. Бочаров, Р.В. Карпова, И.В. Казеев, В.Г. Кучеряну, О.А. Бочарова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2013. – № 3. – С. 55-58.
10. Карпова, Р.В. Радиозащитная эффективность мультифитоадаптогена в опытах на собаках / Р.В. Карпова, Е.В. Бочаров, И.В. Казеев, В.Г. Кучеряну, О.А. Бочарова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2013. – № 4. – С. 51-54.

11. Бочарова, О.А. Интегрины LFA-1, Mac-1 и цитокины IL-6, -10 у высокоракowych мышей под воздействием фитоадаптогена / О.А. Бочарова, Е.В. Бочаров, Р.В. Карпова, В.А. Ильенко, И.В. Казеев, А.Ю. Барышников // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2014. – Т. 157, № 2. – С. 223-226.
12. Бочарова, О.А. Снижение возникновения гепатом при воздействии фитоадаптогена у высокоракowych мышей СВА / О.А. Бочарова, Е.В. Бочаров, Р.В. Карпова, А.А. Вершинская, Ю.Н. Соловьев // Российский биотерапевтический журнал. – 2014. – Том 13, № 2. – С. 73-76.
13. Бочарова, О.А. Воздействие фитоадаптогена на возникновение гепатом у высокораковой линии мышей СВА / О.А. Бочарова, Р.В. Карпова, Е.В. Бочаров, Ю.Н. Соловьев // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2015. – Т. 159, № 5. – С. 615-617.
14. Бочаров, Е.В. Лимфоцитарная инфильтрация гепатокарцином мышей высокораковой линии СВА при воздействии мультифитоадаптогена в раннем постнатальном онтогенезе / Е.В. Бочаров, Р.В. Карпова, А.А. Вершинская, В.Г. Кучеряну, О.А. Бочарова // Российский биотерапевтический журнал. – 2015. – Т. 14, №2. – С. 85-90.
15. Бочаров, Е.В. Морфологические исследования гепатокарцином мышей-самцов высокораковой линии СВА при воздействии фитоадаптогена / Е.В. Бочаров, О.А. Бочарова, Ю.Н. Соловьев, Р.В. Карпова, В.Г. Кучеряну // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – Т. 161, № 5. – С. 674-677.
16. Карпова, Р.В. Возможности использования высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией для количественного и качественного определения биологически активных веществ женьшеня в фитоэкстрактах / Р.В. Карпова, В.Е. Шевченко, Е.В. Бочаров, О.П. Шейченко, О.А. Бочарова, В.Г. Кучеряну, В.А. Быков // Российский биотерапевтический журнал. – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 36-46.

17. Бочаров, Е.В. Воздействие мультифитоадаптогена в раннем постнатальном онтогенезе, улучшающее выживаемость и соматическое состояние мышечной высокоракетной линии / Е.В. Бочаров, Р.В. Карпова, О.А. Бочарова, В.Г. Кучеряну, З.С. Шпрах // Российский биотерапевтический журнал. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 76-81.
18. Бочаров, Е.В. Продолжительность жизни и соматический статус высокоракетных мышечных линий при воздействии фитоадаптогена в раннем онтогенезе / Е.В. Бочаров, Р.В. Карпова, О.А. Бочарова, В.Г. Кучеряну, З.С. Шпрах // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. – Т. 163, № 6. – С. 755-758.
19. Бочаров, Е.В. Регуляция иммуноадгезивных взаимодействий мультифитоадаптогеном в профилактике спонтанных гепатокарцином / Е.В. Бочаров, О.А. Бочарова, Р.В. Карпова, В.Г. Кучеряну, И.В. Казеев, Е.С. Иноземцева, Ю.Н. Соловьев, З.С. Шпрах // Российский биотерапевтический журнал. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 69-78.
20. Карпова, Р.В. Влияние фитоадаптогена на лейкоцитарную инфильтрацию гепатокарцином мышечных линий / Р.В. Карпова, Е.В. Бочаров, О.А. Бочарова, И.В. Казеев, В.Г. Кучеряну, Ю.Н. Соловьев // Российский биотерапевтический журнал. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 60-65.
21. Бочарова, О.А. Дофаминергическая система: стресс, депрессия, рак (часть 1) / О.А. Бочарова, Е.В. Бочаров, В.Г. Кучеряну, Р.В. Карпова // Российский биотерапевтический журнал. – 2019. – Т. 18, № 3. – С. 6-14.
22. Бочарова, О.А. Дофаминергическая система: стресс, депрессия, рак (часть 2) / О.А. Бочарова, Е.В. Бочаров, В.Г. Кучеряну, Р.В. Карпова, А.А. Вершинская // Российский биотерапевтический журнал. – 2019. – Т. 18, № 4. – С. 25-33.
23. Бочарова, О.А. β_2 интегрин LFA-1 и Mas-1 – мишень для усиления иммунитета против опухоли / О.А. Бочарова, Р.В. Карпова, Е.В. Бочаров, А.А. Вершинская, М.А. Барышникова, И.В. Казеев, Ю.Н. Соловьев, В.Г. Кучеряну // Российский биотерапевтический журнал. – 2020. – Т. 19, № 1. – С. 53-58.

24. Бочарова, О.А. Фитоадаптогены в биотерапии опухолей и гериатрии (Часть 1) / О.А. Бочарова, Р.В. Карпова, Е.В. Бочаров, А.А. Вершинская, М.А. Барышникова, И.В. Казеев, В.Г. Кучеряну, М.В. Киселевский // Российский биотерапевтический журнал. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 13-21.
25. Бочарова, О. А. Фитоадаптогены в биотерапии опухолей и гериатрии (Часть 2) / О.А. Бочарова, Р.В. Карпова, Е.В. Бочаров, А.А. Вершинская, М.А. Барышникова, И.В. Казеев, В.Г. Кучеряну, М.В. Киселевский // Российский биотерапевтический журнал. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 12–19.
26. Бочарова, О.А. Изыскание фитоадаптогенов и возможности использования фитоадаптогенов / О.А. Бочарова, Р.В. Карпова, Е.В. Бочаров, А.А. Вершинская, М.А. Барышникова, И.В. Казеев, В.Г. Кучеряну, М.В. Киселевский, В.Б. Матвеев // Российский биотерапевтический журнал. – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 22-31.
27. Казеев, И.В. Тандемная масс-спектрометрия в технологии определения аралозидов композиции фитоадаптогенов / И.В. Казеев, О.А. Бочарова, В.Е. Шевченко, Р.В. Карпова, Е.В. Бочаров, Е.В. Уютова, О.П. Шейченко, В.Г. Кучеряну, М.А. Барышникова // Теоретические основы химической технологии. – 2020. - Т. 54, №6. – С. 733-737.
28. Бочарова, О.А. Возможности регуляции численности дофаминергических нейронов в профилактике гепатокарцином / О.А. Бочарова, А.В. Ревещин, Е.В. Бочаров, Р.В. Карпова, В.Г. Кучеряну, М.В. Уткина, В.Б. Матвеев, Г.В. Павлова. // Лабораторные животные для научных исследований. – 2021. – № 2. – С. 47-53.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы из:

научно-исследовательского института онкологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». Отзыв подписан Черновым Владимиром Ивановичем, доктором медицинских наук, профессором заместителем директора по научной и инновационной работе. В отзыве указано, что диссертационная работа Карповой Р.В. является завершённой

научно-квалификационной работой с новым решением проблемы преодоления противоопухолевой иммунологической толерантности организма на основе усиления иммуноадгезионных взаимодействий эффекторов иммунитета и клеток-мишеней. По актуальности, методическому уровню, научной новизне и практической значимости результатов, полученных на современном методологическом 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 11 сентября 2021 г. №1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а соискатель Карпова Регина Васильевна достойна присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия;

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА им. К.И. Скрябина» Министерства сельского хозяйства Российской Федерации. Отзыв подписан Девришовым Давудом Абдулсемедовичем, доктором биологических наук, профессором, членом-корреспондентом РАН, профессором кафедры иммунологии и биотехнологии. В отзыве указано, что диссертационная работа Карповой Р.В. является завершенной научно-квалификационной работой с новым решением проблемы преодоления дефицита иммунологического надзора при опухолевых патологиях. По 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, от 01 октября 2018 г. № 1168),

предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а соискатель Карпова Р.В. достойна присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия;

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв подписан Франциянц Еленой Михайловной, доктором биологических наук, профессором, заместителем генерального директора по науке, заместителем генерального директора по науке. В отзыве указано, что диссертационная работа Карповой Р.В. является завершенной научно-квалификационной работой с новым решением актуальной проблемы онкологии - определения значимости иммуноадгезионных взаимодействий в патогенезе злокачественных опухолей. По актуальности, научной новизне и практической значимости результатов, полученных на современном методологическом уровне, диссертация Карповой Р.В. соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 11 сентября 2021 г. № 1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а соискатель Карпова Р.В. достойна присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия;

федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр "Институт иммунологии" Федерального медико-биологического агентства». Отзыв подписан Федосковой Татьяной Германовной, доктором медицинских наук заведующей лабораторией молекулярных механизмов аллергии. В отзыве указано, что диссертационная работа Карповой Р.В. является завершенной научно-квалификационной работой с новым решением актуальной проблемы онкологии - выявления механизмов, участвующих в нарушении иммуноадгезионных взаимодействий, коррекция

которых значима для снижения уровня опухолеобразования и увеличения продолжительности жизни. По актуальности, методическому уровню, научной новизне и практической значимости результатов, полученных на современном методологическом 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 11 сентября 2021 г. № 1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а соискатель достойна присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия;

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв подписан Масляковой Галиной Никифоровной, доктором медицинских наук, профессором, заведующей кафедрой патологической анатомии. В отзыве указано, что диссертационная работа Карповой Р.В. является завершенной научно-квалификационной работой с новым решением актуальной проблемы онкологии - определения значимости иммуноадгезионных механизмов в развитии экспериментальных опухолей для усиления противоопухолевой устойчивости организма. По своей актуальности, научной новизне и практической значимости результатов, полученных на современном методологическом уровне, диссертация Карповой Р.В. соответствует требованиям п. 9-14 «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 Р.В. достойна присуждения

ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия;

федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии». Отзыв подписан Пальцыным Александром Александровичем, доктором биологических наук, профессором, главным научным сотрудником отдела молекулярной и клеточной патофизиологии. В отзыве указано, что диссертационная работа Карповой Р.В. является завершенной научно-квалификационной работой с новым решением актуальной проблемы онкологии - выявления ключевых аспектов иммуноадгезионных механизмов канцерогенеза, а также поиска путей их коррекции. По 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, от 11 сентября 2021 г. №1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а соискатель Карпова Р.В. достойна присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Отзывы целиком положительные, замечаний нет.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что Боженко Владимир Константинович, доктор медицинских наук, профессор; Голенков Анатолий Константинович, доктор медицинских наук, профессор и Титов Константин Сергеевич, доктор медицинских наук, доцент выбраны из числа компетентных в соответствующей отрасли науки ученых, имеющих публикации в соответствующей сфере исследования. Оппоненты являются экспертами по специальности диссертации,

имеющими публикации в соответствующей сфере исследования и давших на это свое согласие.

Ведущая организация федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» выбрана как центр, широко известный своими достижениями в области фундаментальной и трансляционной онкологии, способный определить научную и практическую значимость диссертации, и имеющий ученых, являющихся безусловными специалистами по теме защищаемой диссертации, что подтверждается наличием научных трудов по рассматриваемым в диссертации проблемам.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработана тест-система с использованием мышей СВА, генетически предрасположенных к развитию гепатокарцином, и учитывающая иммуноадгезионные параметры периферической крови, фенотип опухолевых инфильтрирующих лимфоцитов, численность дофаминергических нейронов головного мозга, уровень опухолеобразования, а также выживаемость и соматический статус животных, которая рекомендуется при исследовании препаратов, перспективных для профилактики и лечения лиц с повышенным риском развития злокачественных новообразований.

Предложено рассматривать коррекцию иммуноадгезионных взаимодействий эффекторов иммунитета и клеток мишеней с участием $\beta 2$ лейкоцитарных интегринов LFA-1 и Mac-1, сигнальной реактивности интерлейкинов 6 и 10, уровня дофаминергических нейронов, катаболического стресс-гормона кортикостерона и анаболического - тестостерона значимой для инфильтрации злокачественных опухолей цитотоксическими лимфоцитами, снижения частоты опухолеобразования, числа и размеров опухолей, повышения продолжительности и качества жизни.

Доказано, что цитотоксические CD8+лимфоциты, инфильтрирующие спонтанные гепатокарциномы, экспрессируют LFA-1 и Mac-1 β 2 лейкоцитарные интегрины, обеспечивая адгезионные взаимодействия эффекторов иммунитета и клеток-мишеней, что является существенным условием повышения иммунореактивности организма, элиминации опухолевых клеток и увеличения продолжительности жизни животных;

Введены в практику научных исследований следующие методы: анализ CD8, CD11a, CD11b антигенов на опухоль-инфильтрирующих лимфоцитах иммуногистохимическим методом с использованием авидин-биотин-пероксидазного комплекса; анализ дофаминергических нейронов путем иммуногистохимического окрашивания гистологических срезов среднего мозга антителами к тирозингидроксилазе и подсчета тирозингидроксилаза-позитивных клеток; - анализ пролиферирующих молодых нейронов иммуногистохимическим методом по количеству Ki67-позитивных клеток в субгранулярном слое зубчатой фасции гиппокампальной формации;

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

Доказано снижение частоты опухолеобразования, уменьшение числа и объема опухолей, повышение продолжительности жизни при сохранении соматического статуса при спонтанном гепатоканцерогенезе у мышей-самцов линии СВА, моделирующего возникновение опухолей у человека как результат наследственной предрасположенности, в результате профилактического и лечебного воздействия нетоксичного агента на примере комплексного фитоадаптогена. Положительные клинические результаты сочетались с инфильтрацией опухолей цитотоксическими CD8+лимфоцитами, экспрессирующими LFA-1 и Mac-1 β 2 лейкоцитарные интегрины при коррекции их экспрессии на лимфоцитах периферической крови, численности дофаминергических нейронов в головном мозге, концентрации ИЛ-6, ИЛ-10, тестостерона и кортикостерона в сыворотке крови.

Изложены доказательства, что высокая частота опухолеобразования у генетически предрасположенных мышей-самцов СВА сопровождается снижением экспрессии лейкоцитарных $\beta 2$ -интегринов LFA-1 и Mac-1 на клетках периферической крови, численности дофаминергических нейронов и пролиферирующих нейронов в головном мозге, концентрации анаболического гормона тестостерона в сыворотке крови, а также повышением концентрации ИЛ-6, ИЛ-10 и стресс-гормона кортикостерона в сыворотке крови животных.

Раскрыта возможность предупреждения потери численности дофаминергических нейронов в головного мозга (и, соответственно, уровня дофамина, играющего роль в дифференцировке цитотоксических лимфоцитов) при коррекции иммуноадгезионных механизмов с участием $\beta 2$ лейкоцитарных интегринов и сигнальной реактивности цитокинов, сывороточного содержания стресс-гормона кортикостерона и тестостерона, что сопровождалось инфильтрацией гепатокарцином цитотоксическими лимфоцитами, снижением опухолеобразования, увеличением продолжительности жизни животных при сохранении соматического статуса; данные результаты предполагают роль центральных нейрональных (при участии дофаминергической системы) и периферических иммуноадгезионных механизмов в контроле злокачественного опухолеобразования и увеличения продолжительности жизни, а также участие дофамина в обеспечении адгезионных взаимодействий между эффекторами иммунитета и клетками-мишенями. Раскрыта роль иммуноадгезионных механизмов взаимодействия эффекторов иммунитета и клеток-мишеней в развитии опухолей на примере спонтанного канцерогенеза у мышей-самцов линии СВА, что определяет новое решение научной проблемы, посвященной выявлению ключевых аспектов иммуноадгезионных механизмов канцерогенеза, а также поиска путей их коррекции;

Изучены подходы адекватной коррекции нарушений иммуноадгезионных взаимодействий эффекторов иммунитета и клеток-мишеней для усиления

иммунореактивности организма в отношении злокачественных опухолей, снижения уровня опухолеобразования и повышения продолжительности жизни.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

Разработана и внедрена в практику тест-система на модели генетически обусловленного гепатоканцерогенеза с учетом иммуноадгезионных показателей периферической крови и фенотипа опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов, численности дофаминергических нейронов головного мозга, уровня опухолеобразования, а также выживаемости и соматического статуса животных – для исследования *in vivo* веществ, перспективных в качестве компонентов профилактических и терапевтических воздействий при онкологических заболеваниях;

Определены перспективы практического применения результатов для разработки профилактических и лечебных воздействий в отношении опухолевых патологий на основе коррекции иммуноадгезионных нарушений с участием дофаминергической системы головного мозга;

Создана и Представлена возможность применения адаптогенных препаратов-геропротекторов для профилактики и биотерапии онкологических заболеваний на основании выявленной связи нарушения иммуноадгезионных взаимодействий с потерей дофаминергических нейронов головного мозга, детализирующей стрессорный механизм опухолеобразования, что развивает перспективы онкогеронтологии.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

работа выполнена на высоком научно-методическом уровне и основана на большом экспериментальном материале (997 мышей-самцов линии СВА), научно обоснованном выборе адекватной экспериментальной модели, воздействия на примере комплексного фитоадаптогена в двух формах, режимов его применения, длительном периоде наблюдения, адекватном выборе и корректном

использовании в разные временные периоды параметров и современных методов анализа.

Теория построена на известных проверенных данных, о том о том, что формирование устойчивости к генетически обусловленному опухолеобразованию в эпителиальных тканях связано с повышением взаимной адгезивности клеток ткани-мишени на заключительном этапе ее дифференцировки в раннем постнатальном онтогенезе. В эпителиальных тканях, генетически предрасположенных к опухолям (на примере спонтанных опухолей печени мышей линии СВА), усиления прочности межклеточных контактов не происходит, что обеспечивается дефицитом тканеспецифического адгезионного фактора. Возникающая в более позднем периоде, когда уже наблюдаются морфологические признаки клеточной дисдифференцировки, недостаточность гистонеспецифических молекул адгезии (например, из семейства ICAM сверхсемейства иммуноглобулинов) на опухолевых клетках приводит к снижению экспрессии функционально гомологичных молекул $\beta 2$ лейкоцитарных интегринов на лимфоцитах, в том числе LFA-1 и Mac-1, ослабляя прочность их взаимодействий и ограничивая элиминацию клеток-мишеней эффекторами иммунитета, в том числе цитотоксическими лимфоцитами. Это вносит вклад в экранирование опухоли от иммунологического надзора.

Идея базируется на возможности индукции иммуноадгезионных взаимодействий эффекторов иммунитета и клеток мишеней неспецифическими адгезиогенными факторами (на примере комплексного фитоадаптогена), что может иметь значение для повышения элиминации клеток-мишеней и увеличения продолжительности жизни. Особенности адгезионной дизрегуляции в ткани-мишени и реакциях иммунитета могут находиться под контролем центральных механизмов с участием дофаминергической системы, которая в состоянии, используя иммуноадгезионные взаимодействия, регулировать цитотоксические реакции иммунитета против опухоли, вмешиваясь в патологический процесс и прерывая таким образом развитие злокачественного

новообразования. Вероятная связь нарушения периферических иммуноадгезионных взаимодействий с потерей дофаминергических нейронов головного мозга детализирует стрессорный механизм опухолеобразования и может служить обоснованием возможности применения адаптогенных препаратов-геропротекторов для профилактики и биотерапии онкологических заболеваний.

Использованы современные достижения онкоиммунологии, свидетельствующие о том, что контактное взаимодействие гистонеспецифических молекул адгезии ICAM-1 на опухолевых клетках и лейкоцитарных интегринов на цитотоксических лимфоцитах играют критическую роль в элиминации опухолевых клеток.

Установлены временные периоды исследования экспрессии CD11a и CD11b антигенов (лейкоцитарные интегрины LFA-1 и Mac-1, соответственно) на клетках периферической крови, концентрации интерлейкинов 6 и 10, а также гормонов кортикостерона и тестостерона в сыворотке крови, массы тела животных и состояния шерстного покрова, численности дофаминергических нейронов, количества молодых нейронов, показателей двигательной (поведенческой) активности животных, морфологических изменений ткани печени, фенотипических характеристик опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов.

Использованы современные методики обработки информации, проведен статистический анализ качественных и количественных признаков. Для статистической обработки данных и выявления корреляционных связей качественных и количественных исследованных признаков были применены адекватные методы статистического анализа.

Обоснованы режимы воздействия комплексным фитоадаптогеном. Профилактическое воздействие проводили в течение первого месяца жизни животных, включая период завершения дифференцировки ткани печени. Лечебное воздействие осуществляли с периода появления первых опухолей (с 6 месячного возраста) до естественной гибели животного.

Представлена целесообразность выбранного агента, учитывая комплекс входящих в него основных биологически активных веществ, в том числе тритерпеновых гликозидов, полифенолов. Подобные соединения являются антимутагенами, защищают нормальные клетки от опухолевой трансформации, нервные клетки от дегенерации; они являются индукторами дифференцировки, корректорами гомо- и гетеротипических адгезионных взаимодействий, сочетая противоопухолевые эффекты с усилением резистентности здоровых тканей к повреждению; обладают антипролиферативной и проапоптотической активностью в отношении опухолевых клеток; в качестве узкобороздочных лигандов оказывают влияние на репарацию ДНК, проявляя антиканцерогенные эффекты.

Личный вклад соискателя состоит в планировании и организации всех этапов исследования, проведении анализа отечественной и зарубежной литературы по проблеме механизмов ускользания опухоли от иммунологического надзора и противоопухолевой иммунореактивности организма; разработке дизайна исследования и этапов работы; проведении экспериментов с применением иммунобиологических, морфологических, поведенческих, статистических методов исследования; анализе и интерпретации полученных данных; публикации результатов исследования и их представлении на российских и международных научных конференциях. Совокупность сформулированных в диссертации научных положений вносит весомый вклад в развитие направления разработки патогенетической терапии и профилактики злокачественных новообразований на основе адекватной коррекции иммуноадгезионных механизмов, имеющих важное значение для реализации противоопухолевой иммунореактивности организма.

В ходе защиты диссертации были высказаны критические замечания.

Соискатель Карпова Регина Васильевна ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы, согласилась с замечаниями и привела собственную аргументацию.

На заседании 03 февраля 2022 года диссертационный совет принял решение: за новое решение научной проблемы иммуноадгезионных механизмов в развитии злокачественных опухолей и путей коррекции для усиления противоопухолевой иммунореактивности, а также разработку теоретических положений, совокупность которых можно квалифицировать как достижение в развитии научного направления патогенетической терапии и профилактики злокачественных новообразований, присудить Карповой Регине Васильевне ученую степень доктора биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 7 докторов наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия «биологические науки», участвовавших в заседании, из 25 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 14, против - 3, недействительных бюллетеней - нет.

Председательствующий
заместитель председателя
диссертационного совета,
д.б.н., профессор

Красильников Михаил Александрович

Ученый секретарь
диссертационного совета,
д.м.н., профессор



Кадагидзе Заира Григорьевна

03 февраля 2022 г.