

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Карповой Регины Васильевны «Иммуноадгезионные механизмы в развитии экспериментальных опухолей», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Диссертационная работа Карповой Р.В. посвящена актуальной проблеме онкологии – исследованию механизмов межклеточных адгезионных взаимодействий опухолевой ткани с клетками иммунной системы, адекватная коррекция которых может иметь значение для преодоления противоопухолевой иммунологической толерантности организма и повышения продолжительности жизни онкологических больных.

Результаты исследования, представленные в автореферате, убедительны, их достоверность не вызывает сомнения, поскольку работа проведена на большом экспериментальном материале (около 1000 мышей-самцов линии СВА, генетически предрасположенных к спонтанному канцерогенезу) с привлечением современных иммунологических методов, в том числе метода непрямой иммунофлуоресценции, иммуноферментного и иммуногистохимического анализа, а также морфологического, поведенческого, статистических методов. Материал в автореферате логически построен, представлен четко и информативно.

Научная новизна полученных результатов сомнений не вызывает. В результате исследования впервые установлено снижение частоты спонтанного опухолеобразования у животных, уменьшение количества и объема опухолей, повышение продолжительности жизни при сохранении удовлетворительного соматического статуса, сочетающиеся с инфильтрацией опухолей цитотоксическими CD8+лимфоцитами, экспрессирующими LFA-1 и Mac-1 лейкоцитарные интегрины, при коррекции экспрессии лейкоцитарных интегринов на лимфоцитах периферической крови, численности дофаминергических нейронов головного мозга, концентрации ИЛ-6, ИЛ-10, тестостерона и кортикостерона в сыворотке крови в результате профилактического и лечебного воздействия нетоксичного комплексного фитоадаптогена с адгезиогенными свойствами.

Существенным для снижения уровня опухолеобразования и увеличения продолжительности жизни представляется выявленная инфильтрация опухолей печени цитотоксическими CD8+лимфоцитами в результате коррекции периферических иммуноадгезионных взаимодействий и количества дофаминергических нейронов головного мозга (отражающего уровень дофамина, по литературным данным, участвующего в дифференцировке цитотоксических лимфоцитов, способствуя их миграции в опухолевые узлы и образованию конъюгатов с опухолевыми клетками). Вместе с тем получены новые данные, характеризующие экспрессию $\beta 2$ лейкоцитарных интегринов LFA-1 и Mac-1 на цитотоксических CD8+лимфоцитах, что может иметь значение для миграции последних в опухоль, элиминации опухолевых клеток и увеличения продолжительности жизни животных.

Полученные результаты о роли центральных нейрональных и периферических иммуноадгезионных механизмов взаимодействия клеток–мишеней и эффекторов иммунитета при опухолеобразовании могут явиться основой для новых подходов к повышению эффективности профилактики и лечения злокачественных новообразований. Все это определяет теоретическое и научно-практическое значение работы.

Таким образом, диссертационная работа Р.В. Карповой «Иммуноадгезионные

механизмы в развитии экспериментальных опухолей» является завершенной научно-квалификационной работой с новым решением проблемы преодоления противоопухолевой иммунологической толерантности организма на основе усиления иммуоадгезионных 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 п 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (в редакции постановления 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 степени доктора биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.


Заместитель директора по научной и
инновационной работе НИИ онкологии Томского НИМЦ,
д.м.н., профессор

Подпись Чернова В.И.
ЗАВЕРЯЮ:

Ученый секретарь НИИ онкологии Томского НИМЦ
к.м.н.

Дата: «23» ноября 2021



 В.И. Чернов

 Е.В.Савина

Научно-исследовательский институт онкологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Адрес: Россия, 634009, г.Томск, пер. Кооперативный, 5

Тел.: +7(3822)51-10-39, факс: (3822)28-26-76

E-mail: onco@tnimc.ru

Сайт: <http://www.onco.tnimc.ru>

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Карповой Регины Васильевны «Иммуноадгезионные механизмы в развитии экспериментальных опухолей», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Изучение роли защитных систем, в том числе иммуноадгезионных взаимодействий в противоопухолевых реакциях организма, имеет важное значение для определения патогенетических механизмов онкологического заболевания. В связи с этим тема диссертации Карповой Р.В. «Иммуноадгезионные механизмы в развитии экспериментальных опухолей» представляется актуальной.

Комплекс проведенных исследований с оценкой научно обоснованных параметров позволил автору оценить роль иммуноадгезионных взаимодействий эффекторов иммунитета и клеток-мишеней в патогенезе злокачественных новообразований, а также показать значимость их коррекции для повышения противоопухолевой иммунореактивности организма и увеличения выживаемости на примере мышей-самцов линии СВА с высокой частотой спонтанного опухолеобразования.

В диссертации впервые при воздействии комплексного фитоадаптогена выявлена возможность повышения экспрессии лейкоцитарных интегринов LFA-1 и Mac-1 на лимфоцитах периферической крови, снижение сывороточного уровня ИЛ-6 и ИЛ-10, предупреждение потери численности дофаминергических нейронов, возрастание содержания гормона тестостерона и снижение – кортикостерона у мышей-самцов высокоракетной линии СВА, обеспечивающие реализацию противоопухолевого эффекта, сокращая частоту опухолеобразования, повышая выживаемость животных при сохранении их соматического статуса (двигательной активности, массы тела, полноценного шерстного покрова). Вместе с тем, противоопухолевый эффект сочетался с инфильтрацией умеренно- и низко- дифференцированных гепатокарцином цитотоксическими CD8+лимфоцитами, экспрессирующими $\beta 2$ лейкоцитарные интегрины, а также с деструктивными процессами в опухолях. Очевидно, усиление экспрессии лейкоцитарных интегринов LFA-1 и Mac-1 на цитотоксических CD8+лимфоцитах может иметь значение для регрессии опухоли и увеличения продолжительности жизни животных.

В теоретическом и научно-практическом плане важен подход определения патогенетической роли недостатка нейромедиатора дофамина (известного из литературы своими антистрессорными, иммунорегулирующими, противоопухолевыми свойствами) в качестве адгезиоповреждающего фактора для реакций иммунитета, детализируя, в том числе, стрессорный механизм этиологии рака. Вместе с тем показана возможность предотвращения потери численности дофаминергических нейронов в головном мозге высокоракетных мышей СВА в позднем онтогенезе и, соответственно, уровня дофамина комплексным фитоадаптогеном, что сочеталось с нормализацией периферических иммуноадгезионных взаимодействий и увеличением выживаемости животных. Диссертантом определена положительная корреляция между численностью дофаминергических нейронов в позднем онтогенезе и продолжительностью жизни, а также обратная зависимость между

численностью дофаминергических нейронов и частотой спонтанных гепатокарцином у мышей-самцов СВА.

Значительный объем проведенных исследований, выбор современных и адекватных методов исследования, тщательный и всесторонний анализ полученных данных позволил автору сделать корректные и обоснованные выводы работы, имеющие большое теоретическое и научно-практическое значение.

Материалы диссертационного исследования изложены автором в полном объеме в 72 научных публикациях, в том числе в 26 статьях в журналах, рекомендованных ВАК. Приоритет исследований по теме диссертации защищен двумя патентами Российской Федерации.

Судя по автореферату, диссертационная работа Карповой Регины Васильевны «Иммуноадгезионные механизмы в развитии экспериментальных опухолей» 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 2021г. № 1539), 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.

Заместитель генерального директора по науке ФГБУ «НМИЦ онкологии»
Министерства здравоохранения РФ
доктор биологических наук, профессор



Франциянц Елена Михайловна

Подпись д.б.н. профессора Франциянц Е.М. заверяю
Ученый секретарь д.б.н. доцент

Дженкова Е.А.

Дата: «15» 12 2021

ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский центр
онкологии» Министерства здравоохранения РФ
Адрес: Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, 14 линия, 37
Тел. 88633000200*480
mail: super.gormon@yandex.ru

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Карповой Регины Васильевны «Иммуноадгезионные механизмы в развитии экспериментальных опухолей», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

На сегодняшний день известно нарушение межклеточной адгезии в ткани-мишени, а также реакция клеточного иммунитета при злокачественном росте. Однако вопросы о механизмах, участвующих в повреждении иммуноадгезионных взаимодействий, коррекция которых значима для противоопухолевой реактивности, подавления опухолевого роста и увеличения продолжительности жизни, остаются открытыми. В связи с этим тема диссертационной работы Карповой Р.В. является, несомненно, актуальной.

На большой выборке (997) мышей-самцов линии СВА, генетически предрасположенных к спонтанному гепатоканцерогенезу, на разных этапах онтогенеза проведено изучение экспрессии лейкоцитарных интегринов LFA-1 и Mac-1 (обеспечивающих контакты эффекторов иммунитета и клеток ткани-мишени) на клетках периферической крови, уровня ИЛ-6, ИЛ-10 (участвующих в межклеточных взаимодействиях), стресс-гормона кортикостерона и анаболического - тестостерона, численности дофаминергических нейронов и уровня нейрогенеза при развитии экспериментальных спонтанных опухолей.

Диссертантом впервые определено повышение экспрессии лейкоцитарных интегринов LFA-1 и Mac-1 на лимфоцитах периферической крови, снижение уровня ИЛ-6 и ИЛ-10 в сыворотке крови, предупреждение потери численности дофаминергических нейронов, возрастание содержания гормона тестостерона и снижение – кортикостерона у мышей-самцов линии СВА. Коррекция изученных параметров сопровождалась сокращением частоты опухолей, уменьшением их числа и объема, повышением средней продолжительности жизни и медианы общей выживаемости животных при сохранении двигательной активности, массы тела, качества шерстного покрова.

В качестве воздействия для коррекции иммуноадгезионных взаимодействий при развитии экспериментальных опухолей автором научно обоснован и применен стандартизованный нетоксичный агент - комплексный фитоадаптоген, спектр свойств которого (адгезиогенное, антистрессорное, антиоксидантное, антимуtagenное, нейропротекторное и др.) позволяет отнести его к геропротекторам.

Важной характеристикой усиления противоопухолевой реактивности в результате коррекции иммуноадгезионных взаимодействий при научно обоснованных режимах воздействия, а также положительным прогностическим фактором представляется наличие в гепатокарциномах мышей СВА опухоль-инфильтрирующих цитотоксических CD8⁺лимфоцитов. Новаторским является определение на цитотоксических лимфоцитах экспрессии лейкоцитарных β 2 интегринов – LFA-1 и Mac-1, что, очевидно, значимо для миграции эффекторов иммунитета в опухоль, элиминации опухолевых клеток и увеличения продолжительности жизни животных.

Предотвращение потери численности дофаминергических нейронов в головном мозге мышей-самцов СВА, и, соответственно, сохранение высокого уровня дофамина, которое сочеталось с усилением периферических иммуноадгезионных взаимодействий и увеличением выживаемости животных, может иметь решающее значение в контроле противоопухолевой реактивности организма. Вместе с тем

выявленная связь нарушения периферических иммуноадгезионных взаимодействий с потерей дофаминергических нейронов детализирует стрессорные механизмы развития онкологических заболеваний и может являться обоснованием подходов профилактики, биотерапии опухолей, а также способов реабилитации онкологических больных с применением геропротекторных средств, в том числе фитоадаптогенов.

Все вышеизложенное определяет новизну и научно-практическую значимость диссертации Р.В. Карповой.

Автореферат дает полное представление об актуальности исследования, его методологической базе, логически выстроенном дизайне. Иллюстративный материал, включающий диаграммы, фотографии гистологических препаратов, а также животных, подготовлен на высоком уровне. Выводы корректны и обоснованы.

Замечаний нет.

Диссертационная работа Р.В. Карповой «Имуноадгезионные механизмы в развитии экспериментальных опухолей» 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, 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 ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Заведующая лабораторией ФБГУ «ГНЦ
Институт иммунологии» ФМБА России,
доктор медицинских наук

Т.Г. Федоскова

07.12.2021

Федеральное государственное бюджетное учреждение
“Государственный научный центр “Институт иммунологии”
Федерального медико-биологического агентства Российской Федерации
115478 Москва, Каширское шоссе, д 24, тел.: +7 (499) 612-79-24,
E.mail: tatger@mail.ru, сайт: <http://nrcii.ru/>



ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Карповой Регины Васильевны «Иммуноадгезионные механизмы в развитии экспериментальных опухолей», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Ослабление гистоспецифических адгезионных взаимодействий клеток ткани-мишени, а также дисбаланс иммунитета во многом определяют возникновение, развитие и метастазирование злокачественных опухолей. Поэтому выявление ключевых аспектов иммуноадгезионных механизмов канцерогенеза, а также поиск путей их коррекции имеет важное значение для замедления или предотвращения опухолевой прогрессии и увеличения продолжительности жизни. В связи с этим тема диссертации Карповой Р.В., а также сформулированная цель работы - изучение роли иммуноадгезионных механизмов взаимодействия эффекторов иммунитета и клеток-мишеней в контроле уровня опухолеобразования и продолжительности жизни животных на примере развития экспериментальных опухолей - представляются актуальными.

Автореферат диссертации Карповой Р.В. отражает значительный объем динамического наблюдения мышей-самцов СВА, генетически предрасположенных к образованию гепатокарцином. Достоверность результатов основана на большом количестве животных в исследовании (около 1000), применении фитоадаптогена в профилактическом и лечебном вариантах в виде сухой и жидкой формы при оценке показателей на разных этапах онтогенеза и высоком методическом уровне с использованием корректной статистической обработки данных.

На основании комплексного подхода у мышей СВА в онтогенезе, с одной стороны, впервые выявлено снижение экспрессии лейкоцитарных интегринов LFA-1 и Mac-1 на клетках периферической крови, численности дофаминергических нейронов и пролиферирующих молодых нейронов головного мозга, повышение уровня ИЛ-6, ИЛ-10 в сыворотке крови при гормональном дисбалансе (уменьшении в сыворотке крови концентрации анаболического гормона тестостерона и увеличении – стресс-гормона кортикостерона). При этом у животных в 100% случаев в позднем онтогенезе выявили опухоли, верифицированные при морфологическом исследовании ткани печени как умеренно- и низкодифференцированные трабекулярные и трабекулярно-ацинарные гепатокарциномы.

С другой стороны, полученная в результате профилактического и лечебного воздействия комплексным фитоадаптогеном нормализация периферических иммуноадгезионных взаимодействий с участием лейкоцитарных интегринов и сигнальной реактивности цитокинов, предотвращение потери количества дофаминергических нейронов и, соответственно, уровня дофамина, ослабление стрессорных механизмов, инфильтрация опухолей цитотоксическими CD8+лимфоцитами с экспрессией LFA-1 и Mac-1 лейкоцитарных интегринов сочетались со снижением частоты опухолеобразования (на 32%), числа и размеров опухолей, а также повышением выживаемости (в среднем на 20 %) и улучшения соматического статуса животных.

Очевидно, при разработке профилактических и лечебных средств в отношении опухолевых патологий представляется перспективным учитывать коррекцию иммуноадгезионных нарушений, что имеет научно-практическое значение.

Важными в теоретическом и научно-практическом плане представляются результаты о возможности предотвращения потери численности дофаминергических нейронов в головном мозге, и, соответственно, уровня центрального дофамина, что сопровождалось инфильтрацией

гепатокарцином цитотоксическими лимфоцитами, снижением опухолеобразования, увеличением продолжительности жизни животных при сохранении соматического статуса. Учитывая полученные результаты, известную из литературы связь центрального и периферического дофамина, а также роль периферического дофамина в дифференцировке цитотоксических лимфоцитов, можно полагать участие дофамина в обеспечении адгезионных взаимодействий между эффекторами иммунитета и клетками-мишенями.

Воздействия, обеспечивающие адгезиогенный при сохранении численности дофаминергических нейронов, антистрессорный, а, в целом, геропротекторный эффект, представляются перспективными для повышения защитных сил, в том числе противоопухолевой устойчивости организма, а также ослабления механизмов ускользания опухоли от иммунологического надзора.

Диссертационная работа Р.В. Карповой «Иммуноадгезионные механизмы в развитии экспериментальных опухолей» 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 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 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 соискатель Карпова Регина Васильевна достойна присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

**Главный научный сотрудник Отдела
молекулярной и клеточной патофизиологии
Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт
общей патологии и патофизиологии», доктор биологических наук,
профессор, лауреат Государственной премии СССР**

«16» декабрь 2021 г.

Handwritten signature

А.А. Пальцын

Подпись профессора Пальцына А.А. «ЗАВЕРЯЮ»



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» Адрес: 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8
Телефон: +7-499-151-17-56; E-mail: niiopp@mail.ru

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Карповой Регины Васильевны «Иммуноадгезионные механизмы в развитии экспериментальных опухолей», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности

3.1.6. – Онкология, лучевая терапия

Диссертационная работа Карповой Р.В. посвящена изучению роли иммуноадгезионных механизмов в контроле уровня опухолеобразования и продолжительности жизни животных на примере развития экспериментальных опухолей.

Актуальность темы определяется важностью на современном этапе развития онкологии поиска и изучения механизмов, регуляция которых значима для формирования противоопухолевой устойчивости, усиления иммунитета против опухоли, повышения продолжительности и качества жизни онкологических больных. Поставленные диссертантом цель и задачи исследования конкретны и полностью решены.

Выбор экспериментальных животных, а именно мышей-самцов высокораковой линии СВА, имеющих 100 % частоту гепатокарцином в позднем онтогенезе, представляется адекватным, поскольку моделирует возникновение опухолей у человека зачастую как результат наследственной предрасположенности.

Большое количество экспериментальных животных (около 1000), динамическое изучение показателей в разные временные периоды онтогенеза при лечебном и профилактическом воздействии фитоадаптогена в двух формах фармкомпозиции, длительность наблюдения, использование современной методической базы позволяет считать результаты достоверными, а выводы – обоснованными, имеющими научно-практическое значение.

Несомненным достоинством работы является применение морфологических методов исследования с применением иммуногистохимии, которая позволила определить численность ДА-нейронов в среднем мозге и уровень пролиферирующих нейронов в субгранулярном слое зубчатой фасции гиппокампа, а также выявить позитивные CD8, CD11a, CD11b лимфоциты, инфильтрирующих гепатокарциномы. Однако следует отметить, что некоторые микрофотографии с результатами иммуногистохимических исследований не очень хорошего качества.

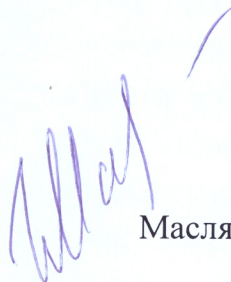
Диссертантом впервые выявлено, что повышение экспрессии лейкоцитарных интегринов LFA-1 и Mac-1 на лимфоцитах периферической крови, снижение сывороточного уровня ИЛ-6 и ИЛ-10, предупреждение потери численности дофаминергических нейронов, возрастание содержания гормона тестостерона и снижение – кортикостерона у мышей-самцов раковой линии СВА приводит к сокращению частоты образования опухолей, повышению продолжительности и качеству жизни экспериментальных животных.

Научно-практическая значимость работы очевидна. Результаты работы обосновывают значение нормализующей коррекции периферических иммуноадгезионных механизмов взаимодействия эффекторов иммунитета с клетками-мишенями при участии дофаминергической системы для снижения темпов роста опухоли, увеличения выживаемости и сохранения удовлетворительного соматического состояния. Полученные данные, характеризующие инфильтрацию и деструкцию опухолей цитотоксическими CD8+ лимфоцитами, экспрессирующими LFA-1 и Mac-1, а также выявленная связь этого фактора с повышением выживаемости мышей линии СВА могут служить обоснованием возможного применения адгезиогенных агентов для биотерапии злокачественных новообразований.

Судя по автореферату, диссертационная работа Карповой Регины Васильевны «Имуноадгезионные механизмы в развитии экспериментальных опухолей» 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 Регина Васильевна достойна присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия.

Зав. кафедрой патологической анатомии
ФГБОУВО Саратовского медицинского
Университета имени В.И. Разумовского
Минздрава России
доктор мед. наук, профессор


Маслякова Галина Никифоровна

25 ноября 2021г

Подписи

ЗАВЕРЯЮ:
Начальник ОК СГМУ

Контактные данные

410012, г.Саратов, ул. Большая Казачья, 112

ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского

Телефон: 89271620316 E-mail: gmaslyakova@yandex.ru



ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Карповой Регины Васильевны «Иммуноадгезионные механизмы в развитии экспериментальных опухолей», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Изучение иммуноадгезионных взаимодействий в противоопухолевых реакциях организма, связи нарушений адгезионных взаимодействий в ткани-мишени и реакциях иммунитета с клинико-морфологическими признаками опухолевого процесса имеет важное значение для диагностики, профилактики, прогноза онкологического заболевания и выбора тактики лечения. В связи с этим тема диссертации Карповой Р.В., посвященной изучению роли иммуноадгезионных взаимодействий в развитии экспериментальных опухолей на примере спонтанных гепатокарцином мышей линии СВА, а также определению возможных путей их коррекции для снижения уровня опухолеобразования и повышения продолжительности жизни, является, несомненно, актуальной.

В диссертации получены приоритетные результаты, характеризующие инфильтрацию и деструкцию опухолей цитотоксическими CD8⁺лимфоцитами, экспрессирующими β2 лейкоцитарные интегрины LFA-1 Mac-1, уменьшение частоты образования, количества и размеров спонтанных гепатокарцином, а также повышение продолжительности жизни и соматического статуса животных в результате профилактического и лечебного воздействия комплексного фитоадаптогена при коррекции численности дофаминергических нейронов головного мозга и экспрессии лейкоцитарных интегринов на лимфоцитах периферической крови, а также сывороточного уровня ИЛ-6, ИЛ-10, тестостерона и кортикостерона мышей, предрасположенных к развитию гепатокарцином.

Выявленная 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, что открывает перспективы для онкогеронтологии при создании комплементарных лекарств-регуляторов для использования в онкологии в частности и геронтологии в общем.

Представленная тест-система на модели генетически обусловленного гепатоканцерогенеза мышей-самцов инбредной линии СВА 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 может применяться для скрининга нетоксичных агентов, перспективных в качестве адгезиогенного компонента профилактических (у лиц с повышенным риском развития злокачественных новообразований), а также иммуно- и биотерапевтических воздействий в онкологии. На основе результатов исследования работы разработаны два методических

руководства, посвященных способам оценки профилактической и противоопухолевой активности иммуномодуляторов *in vivo* на модели спонтанного канцерогенеза.

В автореферате четко сформулированы цель и конкретные задачи исследования, представлен широкий спектр современных методов, которые применил автор для получения данных и их корректной статистической обработки. Результаты исследования проиллюстрированы информативными таблицами и качественными цветными рисунками. Список публикаций автора по теме диссертации включает, в том числе, 28 статей в журналах, рекомендованных ВАК, два патента РФ, определяющие приоритетность исследования.

Учитывая результаты, представленные в автореферате, диссертационная работа Карповой Регины Васильевны «Иммуноадгезионные механизмы в развитии экспериментальных опухолей» 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 Регина Васильевна достойна присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Профессор кафедры иммунологии и биотехнологии Московской государственной академии ветеринарной медицины и биотехнологии им. К.И. Скрябина доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН

Девришов Давуд Абдулсемедович

«20» декабрь 2021 г.

Подпись

завещаю Начальник административного отдела

" 20 " 12



Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии — МВА имени К. И. Скрябина

Адрес: 109472, г. Москва, ул. Академика Скрябина, д. 23

Телефон: +74953779117

E-mail: rector@mgavm.ru