

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента Титова Константина Сергеевича, заведующего кафедрой хирургии и онкологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» на диссертацию Карповой Регины Васильевны «Иммунотадгезионные 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

Ключевая роль нарушений межклеточной адгезии в тканях и иммунных реакциях в развитии злокачественных новообразований широко обсуждается в мировой научной литературе. Ослабление прочности контактов между клетками связано с недостатком тканеспецифических, а затем и тканенеспецифических (ICAM) молекул адгезии. Недостаточность первых нарушает регуляцию процессов пролиферации и дифференцировки клеток. Дефицит ICAM усугубляет ослабление контактных взаимодействий клеток опухоли и может приводить к снижению экспрессии соответствующих лигандов из семейства $\beta 2$ лейкоцитарных интегринов (например, LFA-1 и Mac-1), обеспечивающих прикрепление эффекторов иммунитета (цитотоксических лимфоцитов, натуральных киллеров) к опухолевым клеткам, что в том числе, обуславливает подавление противоопухолевого иммунитета. Очевидно, воздействия, нормализующие экспрессию лейкоцитарных интегринов, могут способствовать усилению иммунореактивности при системной терапии онкологических заболеваний. Изучение роли цитокинов, которые вовлечены в каскад регулирования межклеточных взаимодействий, в патогенезе рака также является важным направлением современных исследований.

Вместе с тем, учитывая иммунорегуляторные свойства одного из основных нейромедиаторов - дофамина, в частности его участие в дифференцировке

цитотоксических лимфоцитов, актуальным представляется изучение роли центральных нейрональных процессов в контроле опухолевого роста.

Вышесказанное определяет несомненную актуальность диссертационного исследования Карповой Регины Васильевны, целью которого являлось изучение роли иммуноадгезионных механизмов взаимодействия эффекторов иммунитета и клеток-мишеней в контроле опухолевого роста и продолжительности жизни животных на примере развития у них экспериментальных опухолей.

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

В ходе реализации поставленных автором задач получены результаты, определившие очевидную **новизну** проведенной работы. Впервые на экспериментальной модели спонтанных опухолей печени на мышах-самцах линии СВА определено снижение в онтогенезе численности дофаминергических нейронов и пролиферирующих молодых нейронов головного мозга, экспрессии лейкоцитарных интегринов LFA-1 и Mac-1 на лимфоцитах периферической крови, уровня тестостерона, а также повышение уровня ИЛ-6, ИЛ-10 и стресс-гормона кортикостерона в сыворотке крови, что сочетается с множественными карциномами печени у животных в позднем онтогенезе и неполноценным соматическим статусом. Впервые показано значение нормализующего воздействия на иммуноадгезионные взаимодействия для снижения спонтанных опухолей, повышения продолжительности и соматического статуса мышей линии СВА. Получены новые данные, характеризующие инфильтрацию и опухолей цитотоксическими CD8+лимфоцитами, экспрессирующими LFA-1 и Mac-1 лейкоцитарные интегринны.

Существенными представляются результаты о возможностях фитоадаптогенных препаратов способствовать инфильтрации опухолей цитотоксическими CD8+ лимфоцитами, экспрессирующими LFA-1 и Mac-1 лейкоцитарные интегринны, что может быть положительным прогностическим фактором при опухолевом процессе. В результате исследования впервые

показана роль инфильтрации опухолей цитотоксическими CD8+лимфоцитами, экспрессирующими лейкоцитарные интегрины, при коррекции численности дофаминергических нейронов головного мозга в контроле уровня опухолеобразования, продолжительности жизни и соматического статуса мышей линии СВА, генетически предрасположенных к спонтанному гепатоканцерогенезу.

Достоверность полученных результатов обусловлена большим количеством экспериментальных животных (работа проведена на 997 мышах-самцах линии СВА), оценкой показателей в 3-х точках онтогенеза при лечебном и профилактическом воздействии фитоадаптогена в 2-х формах, а также применением адекватных иммунобиологических и статистических методов анализа. Представленный объем материала и качество обработки данных являются достаточными для решения поставленных задач, обоснования выводов и рекомендаций.

Оценка содержания и оформления диссертации

Структура диссертации

Диссертация написана по общепринятому плану, объем 216 страниц и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 10 глав результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, списка сокращений и списка литературы. Работа иллюстрирована 29 таблицами и 28 качественными цветными рисунками; содержит ссылки на 76 отечественных и 373 зарубежных источников научной литературы по теме диссертации.

Во **введении** автором убедительно обоснована актуальность проблемы, сформулированы цель и конкретные задачи работы, определены научная новизна и теоретически-практическая значимость исследования. Представлены данные о научных публикациях автора, а также докладах на отечественных и зарубежных конференциях.

Обзор литературы дает довольно полное представление о состоянии изучаемой проблемы. Автор анализирует накопленную к настоящему моменту научную информацию о роли адгезионных взаимодействий в норме и при злокачественном новообразовании, об участии цитокинов в механизмах адгезии, об иммунорегуляторных, антистрессорных, противоопухолевых свойствах дофамина как одного из основных нейромедиаторов головного мозга. Вместе с тем анализ научных работ доказывает преимущества многокомпонентных фармкомпозиций по сравнению с отдельными адаптогенами и индивидуальными веществами, а также перспективность их применения в сочетании с классическими методами лечения онкологических заболеваний.

Глава «Материалы и методы исследования» отражает адекватный методический подход автора. Работа проведена с использованием современных методов исследования, включая иммуногистохимический анализ, метод непрямой иммунофлуоресценции, иммуноферментный метод, поведенческий тест «открытое поле». Следует отметить большой объем проведенных исследований, а также четко обоснованный выбор двух режимов воздействия комплексного фитоадаптогена.

Результаты и их обсуждение. В 10 главах диссертации освещены результаты, полученные собственно автором, а также проводится их обсуждение с учетом научных достижений по изучаемой проблеме. Автором, с одной стороны, проведено исследование динамики экспрессии лейкоцитарных интегринов, сывороточного уровня интерлейкинов 6 и 10, концентрации анаболического гормона тестостерона и стресс-гормона кортизола, численности дофаминергических нейронов и пролиферирующих молодых нейронов головного мозга в процессе онтогенеза мышей-самцов СВА, генетически предрасположенных к развитию гепатокарцином и имеющих 100% частоту опухолеобразования в позднем онтогенезе. С другой стороны, изучены изменения показателей при воздействии нетоксичного агента – комплексного фитоадаптогена (представленного в форме жидкого и сухого экстракта) и определена значимость их коррекции для снижения опухолеобразования у

мышей СВА, а также повышение выживаемости и сохранения удовлетворительного соматического статуса животных.

Кратковременное профилактическое воздействие в раннем постнатальном онтогенезе двух форм комплексного фитоадаптогена привело к снижению числа животных с опухолями и, соответственно, частоты возникновения карцином печени на 32%, уменьшению числа и размеров опухолей. Длительное курсовое воздействие препарата, начиная с 6 месячного возраста и до естественной гибели животных, оказало аналогичное влияние. Частота развития опухолей у животных снизилась на 29%, уменьшились число и размер опухолей. В результате, при профилактическом и лечебном воздействиях комплексного фитоадаптогена средняя продолжительность жизни мышей-самцов увеличилась на 16% и 24%, соответственно, медиана общей выживаемости - на 21% и 30%, соответственно, что сочеталось со стабильной массой тела, а также полноценным шерстным покровом в отличие от мышей контрольной группы.

Морфологические и иммуногистохимические исследования гепатокарцином мышей, получавших комплексный фитоадаптоген в двух режимах, убедительно показали, что опухолевая ткань у животных в возрасте 8 и 22 месяцев инфильтрирована цитотоксическими CD8+лимфоцитами, экспрессирующими LFA-1 и Mac-1 лейкоцитарные интегрины, которые играют важную роль в обеспечении адгезивных взаимодействий клеток-мишеней и иммунных эффекторов.

Усиление экспрессии лейкоцитарных интегринов на клетках периферической крови, на цитотоксических лимфоцитах, инфильтрирующих спонтанные карциномы печени, а также снижение образования ИЛ-6 и ИЛ-10 при торможении потери дофаминергических нейронов головного мозга можно расценивать как важное условие ослабления механизмов ускользания опухоли от иммунологического надзора и реализации иммунореактивности против опухоли, что имеет значение для торможения роста опухоли, а также повышения выживаемости и соматического статуса животных. Применение комплексного фитоадаптогена вызывало также выраженный гормономодулирующий эффект.

Коррекция вышеперечисленных показателей в результате воздействия комплексного фитоадаптогена может быть связана с проявлением его геропротекторных свойств и обусловлена как замедлением опухолевого роста, как ослаблением механизмов старения, так и тем и другим одновременно.

В разделе «**Заключение**» автор обобщает результаты исследования. Здесь также проводится сравнение результатов работы автора с некоторыми данными литературы.

Выводы, сформулированные в соответствии с решением поставленных задач, подводят итог проделанной работы. **Список литературы** содержит библиографическое описание использованных источников.

Автореферат диссертации полностью отражает объем проведенных исследований. Замечаний по автореферату нет.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Научно-практическая значимость исследования определяется тем, что результаты работы позволят расширить представления о патофизиологических механизмах онкологических заболеваний. Положение диссертации о роли центральных нейрональных и периферических иммуноадгезионных механизмов в контроле образования опухолей может явиться основой для новых подходов к повышению эффективности профилактики и лечения злокачественных новообразований.

Вместе с тем полученные автором результаты имеют значение для разработки способов профилактики онкологической заболеваемости нетоксическим препаратом, обладающим широким спектром активностей, в том числе противоопухолевыми и адгезиогенными свойствами. Противоопухолевый эффект, установленный в лечебном режиме введения, может служить основанием для изучения возможности применения аналогичных препаратов в клинике, а также для реабилитации онкологических больных.

Апробация работы и внедрение результатов в практику

Основные положения диссертации представлены в публикациях автора по теме исследования. Карповой Р.В. в соавторстве 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, посвященные способам оценки профилактической и противоопухолевой активности иммуномодуляторов *in vivo* на модели спонтанного гепатоканцерогенеза. Работа поддержана 2 патентами Российской Федерации. Результаты диссертации были представлены автором на российских и международных научных конгрессах и конференциях.

Опубликованные результаты дополняют имеющиеся в научной литературе сведения о роли нарушений иммунноадгезионных механизмов в ускользании опухоли от иммунологического надзора. Также в работах соискателя обосновывается перспективность использования для профилактики и биотерапии опухолей фитоадаптогенных комплексов, нормализующих защитные свойства организма, в том числе обладающих адгезиогенным действием.

Тест-система с учетом иммунноадгезионных показателей периферической крови и фенотипа опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов, численности дофаминергических нейронов головного мозга, уровня опухолеобразования, а также выживаемости и соматического статуса мышей-самцов СВА применяется для поиска потенциальных компонентов профилактических и биотерапевтических воздействий для онкологических больных.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Карповой Регины Васильевны «Иммунноадгезионные механизмы в развитии экспериментальных опухолей» является законченным научно-квалификационным трудом, в котором большой объем выполненных автором исследований позволяет предложить новое

решение проблемы преодоления дефицита иммунологического надзора при опухолях, что создает теоретическую и практическую базу для разработки способов профилактики и терапии онкологических заболеваний на основе усиления иммуноадгезионных взаимодействий эффекторов иммунитета и клеток-мишеней.

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

Заведующий кафедрой хирургии и онкологии

ФНМО МИ ФГАОУ ВО РУДН,

доктор медицинских наук, доцент

« 05 » ноябрь 2021г.

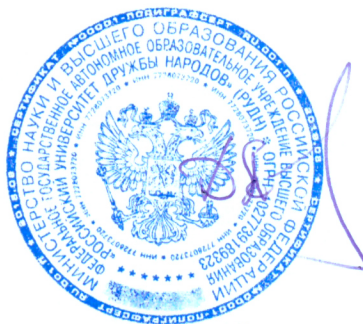
Титов К. С.

Подпись д.м.н., доцента Титова К.С. «заверяю»:

Учёный секретарь Учёного совета

ФНМО МИ ФГАОУ ВО РУДН

кандидат медицинских наук, доцент



Доготарь О. А.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»

Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6.

Тел.: 8(495)434-70-27

E-mail: rudn@rudn.ru