



«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе

ФГБОУ ВО РНИМУ

им. Н.И. Пирогова Минздрава России,

д.б.н., профессор

_____ Д.В.Ребриков

26 апреля _____ 2019 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации — Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Табакова Дмитрия Вячеславовича на тему «Фенотипическая гетерогенность эффекторных клеток онкологических больных» представленной к защите в диссертационный совет Д 001.017.01 при ФБГУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н.Блохина» Минздрава России на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 онкология.

Актуальность темы диссертации

В настоящее время с развитием такого вида лечения как иммунотерапия и с получением новых знаний о роли и механизмах противоопухолевого иммунного ответа, появилась необходимость оценки состояния иммунной системы пациента. Данные о ее структуре и функциональном состоянии позволяют сделать выводы об обоснованности назначения иммунотерапевтических препаратов и корректировать лечение. Известно, что эффекторное звено клеточного иммунитета является одним из важнейших

компонентов противоопухолевой защиты при солидных новообразованиях. На сегодняшний день доказана роль нарушений структуры и функциональной активности иммунной системы в развитии опухолевых заболеваний, что подчеркивает необходимость изучения эффекторных клеток в норме и у онкологических больных.

Методом предпочтения в научной и практической работе клинко-иммунологической лаборатории сегодня является проточная цитометрия, позволяющая проводить многопараметровые количественные исследования на уровне «единственной клетки» в пределах многоклеточного организма.

Согласно современным представлениям, клетки иммунной системы обладают широкой фенотипической гетерогенностью, что является их отличительной особенностью. При этом для большинства эффекторных иммунокомпетентных клеток, участвующих в генерации как специфического, так и неспецифического иммунного ответа на опухоль, не существует единичного специфического белка-маркера, так как поверхностный антиген CD8 не является строго специфичным для популяций эффекторных клеток (ЦТЛ, НК-, НКТ) и присутствует на макрофагах, тучных клетках, дендритных и других.. Для их идентификации недостаточно традиционного однопараметрового анализа, а их анализ требует одновременного изучения коэкспрессии нескольких характерных поверхностных антигенов с применением стратегии последовательного гейтирования белок-специфических клеток.

Таким образом, отсутствие специфических маркеров для отдельных популяций эффекторного звена значительно затрудняет анализ состояния иммунной системы. Кроме того, эффекторные клетки способны к реализации различной функциональной активности в зависимости от степени экспрессии различных антигенов на мембране, что делает необходимым широкий анализ иммунокомпетентных клеток пациента на предмет их фенотипа и функциональной активности. Так, поверхностный антиген CD8 не является строго специфичным для цитотоксических Т-лимфоцитов и представлен не

только на ЦТЛ, но и на Т-лимфоцитах с супрессорной активностью. Вышеперечисленные факты делают вопрос о функциональной активности гетерогенных популяций иммунокомпетентных клеток принципиальным и указывают на необходимость подробного индивидуального анализа иммунной системы каждого пациента.

Таким образом, все вышесказанное позволяет считать, что представленное диссертационное исследование Табакова Д.В. «Фенотипическая гетерогенность эффекторных клеток онкологических больных» представляется актуальным и перспективным.

Связь с планами научно-исследовательских работ

Диссертация Табакова Д.В. «Фенотипическая гетерогенность эффекторных клеток онкологических больных» выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы «Имунофенотипический профиль лимфоцитов периферической крови, его прогностическое значение при различных видах терапии у онкологических больных», № госрегистрации — 01201373432.

Новизна исследования полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Впервые подробно описана фенотипическая гетерогенность иммунокомпетентных клеток и обобщены данные о балансе соотношений между различными субпопуляциями эффекторных клеток у доноров и больных онкологическими заболеваниями. Выявлены характерные особенности субпопуляционной структуры эффекторных лимфоцитов больных раком яичников и раком молочной железы и широкая гетерогенность всех онкологических пациентов по уровню содержания CD8⁺ клеток. В работе впервые установлена зависимость субпопуляционной структуры эффекторного звена иммунитета от уровня содержания CD8⁺ лимфоцитов. Установлены отличия функциональной активности эффекторных клеток у доноров и онкологических больных. Показана взаимосвязь показателей основных популяций иммунных клеток от стадии

опухолевого заболевания. Данное исследование демонстрирует необходимость индивидуального подхода к анализу иммунной системы каждого пациента при онкологических заболеваниях.

Значимость полученных автором диссертации результатов для науки и практики

Поиск надежных прогностических иммунологических маркеров для оценки эффективности и обоснованности терапии онкологических больных ведется практически по всему миру, однако на данный момент проблема окончательно не решена и является актуальной. Предлагаемый в работе подход к одномоментному определению эффекторных лимфоидных популяций клеток на системном уровне может быть использован для решения этой задачи, так как дает возможность оценить значимость каждой популяции клеток и их соотношения в зависимости от нозологической формы опухоли и стадии заболевания у каждого пациента. Результаты диссертационной работы вносят вклад в представление о функционировании эффекторных клеток в норме и патологии, их роли и направлении генерации иммунного ответа при онкологических заболеваниях. Данные, полученные в ходе работы, внесут вклад в формирование подходов к персонализированному лечению: определению целесообразности назначения дорогостоящих таргетных препаратов конкретному больному и коррекции стандартных методов противоопухолевой терапии.

Положения, сформулированные в научных работах соискателя относительно закономерностей субпопуляционной структуры эффекторного звена иммунитета от нозологической формы и содержания CD8+ лимфоцитов, служат основой для дальнейшего изучения эффекторного звена иммунной системы, его изменений в процессе лечения и возможной оценки эффективности проводимой терапии. Исследования Д.В. Табакова демонстрируют необходимость индивидуального подхода к анализу иммунной системы каждого пациента при лечении онкологических заболеваний, в частности при назначении иммунотерапии.

Рекомендации по внедрению результатов исследования

Используемый в работе подход к одномоментному определению коэкспрессии специфических и дополнительных маркеров для оценки структуры и функциональной активности эффекторных клеток используется в работе лаборатории клинической иммунологии опухолей централизованного клиничко-лабораторного отдела ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н.Блохина» Минздрава России.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Д.В. Табакова «Фенотипическая гетерогенность эффекторных клеток онкологических больных» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора биологических наук, Заботиной Т.Н., содержащей новое решение актуальной научной задачи – выявления фенотипической и функциональной гетерогенности эффекторных клеток иммунной системы онкологических больных, имеющей существенное значение для онкологии, что соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждения учёных степеней» Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 онкология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры иммунологии медико-биологического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, протокол №5 от 24 апреля 2019 г..

Профессор кафедры иммунологии медико-биологического факультета
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

доктор медицинских наук,

Стенина М.А.

