

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Директор  
ГБУЗ «СПб КНпЦСВМП(о)  
им. Н.П. Напалкова»,  
доктор медицинских наук  
член-корреспондент РАН  
профессор, Заслуженный врач РФ



*В. М. Моисеенко*  
«*В*» *сентября* 2024 г.

### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

**государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова» о научно-практической значимости диссертационной работы Подлесной Полины Алексеевны на тему «Роль цитотоксической активности макрофагов в уходе из-под иммунологического надзора клеток опухоли предстательной железы», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.**

#### **Актуальность темы диссертации**

Диссертационная работа Подлесной Полины Алексеевны посвящена изучению взаимодействия опухолевых клеток предстательной железы и макрофагов провоспалительного фенотипа и вклада последних в прогрессию заболевания. Рак предстательной железы (РПЖ) был и остается серьезной проблемой современного здравоохранения. Достижения в области иммунотерапии произвели революцию в лечении онкологических заболеваний, однако применение иммунотерапевтических тактик для лечения РПЖ весьма ограничено. Данный факт свидетельствует в пользу того, что фенотипические особенности клеток микроокружения РПЖ и их роль в прогрессии заболевания все еще не изучены в полной мере. По результатам многочисленных исследований, проведенных в контексте солидных опухолей различных локализаций, макрофаги составляют наиболее многочисленную популяцию опухоль-инфильтрирующих иммунных клеток. Вместе с тем МАО-опосредованные иммунотерапевтические тактики все еще не получили широкого распространения для лечения онкологических

заболеваний. Таким образом, функции макрофагов в контексте опухолевой прогрессии все еще не изучены в полной мере. В связи с чем, исследования, направленные на изучение механизмов взаимодействия макрофагов и опухолевых клеток предстательной железы, являются крайне актуальными и своевременными.

### **Связь темы диссертации с планом основных научных работ**

Диссертационная работа Подлесной Полины Алексеевны выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России. Тема диссертационной работы на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия утверждена на заседании Ученого совета НИИ Канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России (протокол № 1 от 2 марта 2021 года).

### **Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В представленном исследовании впервые изучен эффект длительной экспозиции опухолевых клеток предстательной железы с цитотоксическими макрофагами и описан новый механизм развития толерантности опухолевых клеток к цитотоксическому действию макрофагов. В рамках исследования создана уникальная клеточная модель сокультивирования, позволяющая как изучать механизмы цитотоксической активности макрофагов, так и отбирать клоны опухолевых клеток, устойчивые к данному воздействию. В ходе проведенного исследования были описаны характеристики устойчивых к цитотоксической активности макрофагов опухолевых клеток и выделены их отличительные особенности. Полученные результаты позволили описать механизмы формирования такого типа толерантности опухолевых клеток на уровне транскриптома и протеома.

В диссертационной работе Подлесной П.А. также исследованы характеристики стромы РПЖ методом иммуногистохимии. Выявленные особенности и ассоциации содержания различных типов клеток опухолевого микроокружения с клинико-морфологическими характеристиками заболевания расширяют представление о прогрессии данного заболевания и могут быть использованы для поиска мишеней иммунотерапевтических стратегий.

### **Обоснованность и достоверность полученных результатов и сформулированных выводов**

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные автором в диссертации, соответствуют содержанию диссертационной работы, ее целям и задачам. В

работе использованы современные методы исследования, полностью соответствующие поставленным задачам. Выводы аргументированы и вытекают из проведенных автором исследований. Достоверность полученных данных обусловлена достаточным объемом исследований, обширной методической базой, использованием *in vitro* и *in vivo* методов исследования, а также таких современных методов исследования, как высокопроизводительное секвенирование РНК. Методы статистической обработки данных подобраны грамотно. Для всех видов анализа статистически значимым считались различия при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Автором проведен обширный анализ научной литературы по исследуемой тематике, в полной мере изучена степень ее разработанности. Обработка, анализ и оценка результатов всех исследований, указанных в диссертации, проведены лично Подлесной П.А.

По теме диссертации опубликована 31 научная работа, из них 7 статей в журналах, рекомендованных высшей аттестационной комиссией при министерстве образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертации на соискание ученой степени кандидата наук.

#### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Результаты исследований Подлесной П.А. имеют важное значение для развития современных представлений о механизмах опухолевой прогрессии. Полученные данные могут быть учтены при разработке новых методов терапии опухолей, направленных на МАО. Автором показано, что цитотоксические макрофаги могут способствовать прогрессии опухоли, а не ее элиминации, что принципиально меняет взгляд на разрабатываемые ранее МАО-опосредованные терапевтические стратегии. Положения, сформулированные Подлесной П.А., вносят существенный вклад в дальнейшее развитие, как фундаментальной науки в области экспериментальной онкологии, так и прикладных исследований, направленных на разработку новых и совершенствование имеющихся методов терапии онкологических заболеваний.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Научные положения и выводы диссертационной работы Подлесной П.А. представляют интерес для специалистов в области фундаментальной и клинической онкологии, патологической анатомии и иммунологии. Разработанная в ходе диссертационной работы клеточная модель внедрена в научно-исследовательскую деятельность НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Разработанная клеточная модель описана в научных изданиях, доступных для

отечественных и зарубежных исследователей и может быть использована для изучения механизмов развития устойчивости опухолевых клеток различных нозологий к цитотоксическому действию макрофагов. Экспериментально-практический материал, полученный в работе, вносит существенный вклад в понимание механизмов опухолевой прогрессии и может быть использован для разработки тактик повышения эффективности противоопухолевых препаратов, воздействующих на функциональную активность клеток опухолевой стромы.

### **Личный вклад автора**

Автором лично или при непосредственном участии выполнена вся научно-исследовательская работа, включая получение экспериментальных данных, их анализ и статистическая обработка полученных результатов. Анализ литературных данных, подготовка материалов к публикации и написание статей по теме диссертации, а также оформление диссертации и автореферата выполнены автором самостоятельно.

### **Общая характеристика диссертационной работы**

Диссертация Подлесной П.А. написана в традиционном формате, изложена на 146 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, списка сокращений и условных обозначений, а также списка литературы, включающих 282 литературных источников. Работа иллюстрирована 14 таблицами и 36 рисунками.

Во «Введении» обоснованы актуальность исследования, степень научной новизны, сформулированы цель и задачи исследования, описана теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и сведения об апробации результатов.

В главе «Обзор литературы» представлен анализ литературных данных по теме исследования, которые дают представление о современном состоянии проблемы. Обзор хорошо структурирован, четко отражает состояние проблемы и подводит к формулировкам целей и задач работы. Обзор литературы состоит из 20 разделов, включающих актуальные данные об этиологии РПЖ, микроокружении опухоли и его роли в прогрессии онкологического заболевания, подробно изложены данные о макрофагах, их биологии и роли в онкогенезе, представлены данные об имеющихся терапевтических стратегиях, направленных на МАО.

Глава «Материалы и методы» описывает экспериментальные модели, использованные в процессе проведения исследований, а также основные методические

подходы. Следует отметить, что автор использует широкий спектр современных методов исследования: молекулярно-биологические, иммунологические, биохимические, а также методы экспериментальной и клинической онкологии. В главе представлено подробное описание методов биоинформатической и статистической обработки результатов.

Глава «Результаты» содержит описание основных результатов собственных исследований, которые можно разделить на три группы: (1) создание клеточной модели сокультивирования цитотоксических макрофагов и опухолевых клеток и получение опухолевых клеток, устойчивых к цитотоксической активности макрофагов; (2) описание *in vivo* и *in vitro* характеристик устойчивых опухолевых клеток; (3) исследование фенотипа стромальных иммунокомпетентных клеток РПЖ и их ассоциаций с клинико-морфологическими характеристиками заболевания.

Глава «Обсуждение результатов» содержит подробный анализ полученных данных, их интерпретацию и сопоставление с данными литературы, а также освещает вклад полученных результатов в развитие современного состояния исследований. Обсуждение результатов изложено полно и систематично.

В разделе «Заключение» автором подводятся итоги и обобщаются основные результаты проведенного исследования. На основе полученных результатов сформулировано 7 выводов, которые полностью отражают полученные результаты диссертационного исследования. Выводы написаны лаконично, четко сформулированы, полностью соответствуют цели исследования и поставленным задачам. Список литературы представлен отечественными и зарубежными публикациями по исследуемой тематике, охватывающих период с 1994 по 2023 годы.

**Автореферат** соответствует требованиям и отражает основное содержание диссертационной работы.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе и вопросов к автору нет.

### **Заключение**

Диссертационная работа Подлесной Полины Алексеевны на тему «Роль цитотоксической активности макрофагов в уходе из-под иммунологического надзора клеток опухоли предстательной железы» является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием, в котором сформулированы научные положения, совокупность которых может быть квалифицирована как решение важной задачи понимания механизмов устойчивости опухолей к цитотоксическому действию клеток иммунитета, что актуально для фундаментальной онкологии.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической значимости, объёму

проведенного исследования, глубине анализа полученных данных и их достоверности, диссертационная работа Подлесной П.А. соответствует всем требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 30.07.2014 № 723, от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168, от 20.03.2021 № 426, от 11.09.2021 № 1539, от 26.09.2022 № 1690, от 26.01.2023 № 101, от 18.03.2023 № 415), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Подлесная Полина Алексеевны заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Отзыв обсужден и одобрен на научном семинаре государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова» «13» февраля 2024 года, протокол № 2.

Заведующий патологоанатомическим отделением  
ГБУЗ «СПб КНЦСВМП(о) имени Н.П. Напалкова»  
профессор, доктор медицинских наук (14.03.02. Патологическая анатомия)

д.м.н., профессор Шелехова Ксения Владимировна

Подпись К.В. Шелеховой «заверяю»:

*Ведущий специалист  
по кадрам*



Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологической) имени Н.П. Напалкова»

197758, г. Санкт-Петербург, поселок Песочный, Ленинградская ул., д. 68а, лит. А

+7 (812) 573-91-31, [nponkcentr@zdrav.spb.ru](mailto:nponkcentr@zdrav.spb.ru), <https://oncocentre.ru/>