

ОТЗЫВ

доктора биологических наук, профессора, научного руководителя ООО «Научно-исследовательский институт атеросклероза», Александра Николаевича Орехова на автореферат диссертационной работы Подлесной Полины Алексеевны на тему «Роль цитотоксической активности макрофагов в уходе из-под иммунологического надзора клеток опухоли предстательной железы»

Диссертационная работа Подлесной Полины Алексеевны посвящена изучению роли цитотоксических макрофагов костномозгового происхождения в прогрессии злокачественной опухоли. Известно, что в контексте опухоли тканевые (резидентные) макрофаги эмбрионального происхождения с течением времени замещаются макрофагами, дифференцированными из рекрутированных в очаг воспаления моноцитов крови. Ввиду своей функциональной пластичности привлеченные моноциты могут дифференцироваться в макрофаги разных фенотипов, выполняющих различные функции. Так, под действием провоспалительных факторов формируется классический, цитотоксический (M1) фенотип макрофагов, действие других биологически активных молекул может приводить к формированию альтернативного, регуляторного фенотипа (M2). Долгое время считалось, что в контексте опухоли M2 макрофаги способствуют прогрессии заболевания, в то время как M1 макрофаги обладают цитотоксической активностью и элиминируют опухоль. Вместе с тем существующие терапевтические тактики, направленные на активацию цитотоксической активности макрофагов, не получили широкого распространения ввиду низкой эффективности. Более того, существуют данные о том, что долгосрочное присутствие макрофагов моноцитарного происхождения в очаге воспаления может приводить к развитию патологий, в том числе канцерогенезу. В совокупности это говорит о том, что механизмы взаимодействия опухолевых клеток с цитотоксическими макрофагами и роль такого взаимодействия в опухолевой прогрессии не изучены в полной мере. В связи с чем исследование, проведенное Подлесной П.А., своевременно и актуально.

Структура представленного к анализу автореферата представлена в классическом формате на 24 страницах машиннопечатного текста и иллюстрирован 8 рисунками и 5 таблицами. Содержание автореферата полностью отражает научную суть проведенной диссертационной работы. В автореферате приводятся данные, обосновывающие актуальность работы, степень ее разработанности и научную новизну, сформулированы цели и задачи исследования, приведены методология и методы, используемые в работе.

Стоит отметить, что методы исследования современны и подобраны автором грамотно в соответствии с поставленными задачами. В автореферате также сформулирована теоретическая и практическая значимость проведенного исследования, положения, выносимые на защиту, приведены данные о личном вкладе автора в работу, внедрении результатов исследования, апробации, публикации полученных данных. Стоит отметить, что автором лично или при ее непосредственном участии выполнены все этапы работы от дизайна исследования до анализа полученных данных. Более того, автором лично представлены полученные данные в виде докладов на всероссийских научных конференциях с международным участием.

Полученные в результате работы выводы обоснованы, соответствуют поставленным задачам и в полной мере отражают содержание диссертации. Автором предложены практические рекомендации для исследователей в области фундаментальной онкологии и патоморфологов, освещены перспективы дальнейших исследований.

Достоверность и обоснованность полученных результатов не вызывает сомнений. Автор использовал широкий спектр современных методов исследования. В работу вошли исследования *in vitro*, *in vivo*, высокопроизводительное секвенирование РНК нового поколения, а также клинические исследования на образцах, полученных от пациентов, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» по поводу рака предстательной железы.

Принципиальных замечаний к автореферату нет.

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 21 апреля 2016 г. №335, от 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 г. №1539, от 26 октября 2023 г. №1786),

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.

научный руководитель

ООО «Научно-исследовательский институт атеросклероза»

доктор биологических наук, профессор

А. Н. Орехов



4 МАРТА 2024 Г.



ООО «Научно-исследовательский институт атеросклероза»

Багратионовский проезд, д. 3, 121087 Москва

+7 903 169 08 66, +7 906 757 05 05; inat@inat.ru; www.inat.ru

ОТЗЫВ

кандидата биологических наук, научного сотрудника лаборатории клеточной и молекулярной патологии сердечно-сосудистой системы «Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А.П. Авцына» Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского" Синёва Василия Владимировича на автореферат 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.

Диссертационная работа П.А. Подлесной посвящена весьма сложной и чрезвычайно важной проблеме, а именно изучению формирования устойчивости опухолевых клеток к цитотоксической активности макрофагов. Создание клеточной модели устойчивых опухолевых клеток РПЖ к цитотоксической активности макрофагов имеет большую практическую значимость при разработке иммунотерапевтических методов лечения. Таким образом, актуальность диссертационного исследования П.А. Подлесной не вызывает сомнений.

Научная новизна определяется впервые полученными данными о механизмах приобретения устойчивости опухолевых клеток к цитотоксической активности макрофагов.

Работа выполнена с использованием различных современных клеточных и молекулярно-биологических технологий и методов исследования и закладывает хорошую описательную базу для полученных и перспективных субклеточных линий устойчивых опухолевых клеток РПЖ.

Автореферат диссертации имеет четкую и логичную структуру, состоит из введения, главы, характеризующей материалы и методы исследования и главы, отражающей результаты. Автореферат хорошо и информативно иллюстрирован. Принципиальных замечаний по оформлению автореферата нет. Однако, следует отметить одно недопонимание: не совсем ясно, где значения контроля, с которыми сравнивают значения экспрессии генов PC3 IFN γ и PC3 MDP на рисунке 6. Эти значения взяты за «0»?

По материалам диссертации опубликовано 10 статей в журналах ВАК, которые полностью отражают полученные результаты. Результаты, полученные в данной работе, обладают высоким уровнем научной значимости и могут быть использованы для проведения дальнейших научных исследований. Особо следует отметить, что по результатам работы получены уникальные клеточные модели на основе двух вторичных клеточных линий рака предстательной железы человека (PC3 и Du145), которые, как указано П.А. Подлесной, используются в научно-исследовательской деятельности НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России для изучения механизмов развития устойчивости опухолевых клеток различных нозологий к цитотоксическому действию макрофагов. Также был выявлен ряд особенностей, характерных для устойчивых опухолевых клеток: с приобретением устойчивости происходило повышение уровня экспрессии виментина и повышалась активность киназы p38.

В целом, диссертационная работа Полины Алексеевны Подлесной на тему «Роль цитотоксической активности макрофагов в уходе из-под иммунологического надзора клеток опухоли предстательной железы» является зрелой научно-квалификационной работой, в ходе которой были выполнены все поставленные задачи по изучению механизмов формирования устойчивости опухолевых клеток к цитотоксической активности макрофагов.

Работа является актуальной, имеет большую фундаментальную и практическую значимость, достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Таким образом, диссертационная работа 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 21 апреля 2016 г. № 335, от 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 г. №1539, от 26 октября 2023 г. №1786), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

к.б.н., научный сотрудник лаборатории клеточной и молекулярной патологии сердечно-сосудистой системы «НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына» ФГБНУ "РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского"

Согласен на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных

Василий Владимирович Синёв

Подпись к.б.н. Синёва В.В. «заверяю»

Ученый секретарь

«НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына» ФГБНУ
"РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского"

к.м.н.

«04» 03



Росица Андреевна Вандышева

«Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А.П. Авцына» Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского"

Адрес: 117418, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3

Тел.: +7(499)120-80-65, E-mail: morfolhum@mail.ru,

Web-сайт: www.morfolhum.ru

ОТЗЫВ

кандидата медицинских наук, врача-патологоанатома **Централизованного патологоанатомического отделения Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Мочальниковой Валерии Васильевны на автореферат диссертационной работы Подлесной Полины Алексеевны на тему «Роль цитотоксической активности макрофагов в уходе из-под иммунологического надзора клеток опухоли предстательной железы».**

Диссертационная работа Полины Алексеевны Подлесной посвящена изучению роли цитотоксической активности макрофагов в формировании устойчивости опухолевых клеток предстательной железы к такому воздействию. В структуре онкологических заболеваний рак предстательной железы (РПЖ) занимает лидирующие позиции по заболеваемости среди мужского населения. И, если для лечения гормоночувствительного РПЖ существуют эффективные терапевтические тактики, то методы лечения гормонорезистентного РПЖ весьма ограничены. Более того, длительная гормонотерапия приводит к развитию резистентности. Вместе с тем в контексте РПЖ до сих пор не существует эффективных иммунотерапевтических методов лечения. В связи с чем исследования, посвященные изучению роли иммунных клеток микроокружения РПЖ на течение заболевания крайне актуальны. Макрофаги составляют наиболее многочисленную популяцию опухоль-ассоциированных иммунных клеток, ввиду чего актуальность исследования, проведенного посвященное П.А. Подлесной не вызывает сомнений.

Представленный к анализу автореферат изложен в классическом стиле на 24 страницах. Работа иллюстрирована 8 рисунками и 5 таблицами и включает в себя все необходимые разделы. Автореферат изложен логично и последовательно, полностью отражает содержание диссертационной работы. Структуру автореферата составляет: (1) общая характеристика работы, где изложена ее актуальность, научная новизна, приведены данные о публикации результатов исследования, сформулированы цель и задачи исследования; (2) содержание диссертационной работы, где кратко в полной мере приведены методология исследования и полученные результаты; (3) выводы, которые

полностью соответствуют поставленным задачам и в полной мере отражают полученные результаты. По результатам проведенного исследования автором сформулированы практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы.

Отдельно стоит отметить результаты иммуногистохимического исследования (ИГХ), проведенного на материале, полученном от 30 пациентов с первично выявленным РПЖ и проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России. Автором самостоятельно была подобрана рандомизированная выборка исследуемого материала, собраны и проанализированы клинические данные, выполнен ИГХ анализ 30 микропрепаратов с использованием 15 маркеров. Произведен статистический анализ полученных данных при помощи программного обеспечения GraphPad Prism 8. Методы статистического анализа подобраны грамотно в соответствии с типом анализируемых данных. В результате проведенного исследования автором впервые выявлена ассоциация повышенного содержания CD204+ и CD20+ клеток стромы с более старшим возрастом больных РПЖ и ассоциация экспрессии иммуносупрессорных молекул PD-L1 и IDO1 с содержанием FoxP3+, PU.1+, CD163+ клеток стромы. Стоит отметить, что автором впервые показана возможность использования транскрипционного фактора PU.1 в качестве маркера макрофагов в строме РПЖ. В ходе проведенного исследования автором была продемонстрирована обратная зависимость уровня ПСА в крови пациентов с числом цитотоксических Т-клеток стромы. В совокупности полученные данные расширяют понимание о фенотипическом разнообразии иммунокомпетентных клеток РПЖ, их роли в прогрессии заболевания.

Достоверность и обоснованность полученных результатов не вызывает сомнений. Автор использовал широкий спектр современных методов исследования, провел обширный анализ имеющихся данных научной литературы по тематике исследования. Автореферат оформлен структурированно и аккуратно. Отдельно хочется отметить информативность подписей иллюстративного материала, подробное описание разработанной в ходе исследования клеточной модели сокультивирования. Принципиальных замечаний к автореферату нет.

Диссертационная работа Подлесной Полины Алексеевны на тему «Роль цитотоксической активности макрофагов в уходе из-под иммунологического надзора клеток опухоли предстательной железы» является законченной, самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием, в котором сформулированы научные положения, совокупность которых может быть квалифицирована как решение важной задачи понимания роли цитотоксической активности макрофагов в уходе из-под

иммунологического надзора клеток опухоли предстательной железы, что актуально для фундаментальной онкологии.

По актуальности, новизне, научной и практической ценности полученных результатов 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 21 апреля 2016 г. № 335, от 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 г. №1539, от 26 октября 2023 г. №1786), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Даю согласие на сбор, обработку, хранение и передачу персональных данных в диссертационный совет 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Кандидат медицинских наук

(3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.3.2 Патологическая анатомия)

Врач-патологоанатом Централизованного патологоанатомического
отделения

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

подпись

Мочальникова Валерия Васильевна

«06» 03 2024

ПОДПИСАТЬ ЗАВЕРЯЮ
Начальник отдела
Ученого совета

