

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Пипиа Н.П. «Изучение эффекторной функции лимфоцитов больных с саркомами мягких тканей в опухолевом микроокружении *in vitro*», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.12 – онкология и 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Диссертационная работа Пипиа Н.П. посвящена вопросам создания экспериментальной модели опухолевого окружения *in vitro* с целью разработки способов повышения эффективности и индивидуализации лечения больных саркомами мягких тканей (СМТ). Актуальность данного исследования подчеркивается современными данными о роли микроокружения в клиническом течении и прогрессировании заболевания. Наличие таких моделей позволит изучить механизмы воздействия различных звеньев иммунной системы и разработать методы коррекции их противоопухолевой активности. Особый интерес представляют данные исследования по изучению механизма действия противоопухолевой дендритно-клеточной вакцины «CaTeVac» - исследования последних лет подчеркивают перспективность этой группы вакцин, а повышение их клинической эффективности связано именно с регуляцией взаимодействия эффекторного и супрессорного звена иммунного ответа.

В результате проведенных исследований автором создана экспериментальная модель опухолевого микроокружения в аналитических системах наблюдения за живыми клетками Cell-IQ и xCelligence. Проведен анализ пролиферативной активности клеточных культур метастатической СМТ и их чувствительности к химиотерапевтическим агентам. Полученные данные указывают на различный потенциал пролиферативной активности исследуемых культур опухолевых клеток, что позволяет оптимизировать дозы и режимы химиотерапии у соответствующих больных.

Особый интерес представляют данные по исследованию опухолевого микроокружения *in vitro* с использованием в модели аутологичной ДК-вакцины. В работе четко показано, что использование ИЛ-2 в разных дозах в присутствии аутологичной зрелой ДК-вакцины усиливает противоопухолевый эффект последней, что является следствием активации цитотоксических лимфоцитов. Этот подход позволяет оценить перспективу эффективности используемого метода иммунотерапии *in vitro* и целесообразность его применения для персонализированного подхода к лечению.

В клинической части работы 69 пациентов с распространенной формой СМТ были разделены на 2 группы: 1 – получали стандартное лекарственное лечение (30 больных) и 2 – ДК-вакцину «CaTeVac» (39 больных). Установлено, что общая выживаемость была значительно выше у больных 2-й группы, а также у этой группы больных в 2 раза снижался риск смерти. Включение в схему лечения Циклофосфана позволило поддерживать низкую численность Т регуляторных клеток-супрессоров, что способствовало повышению клинического эффекта и согласуется с международными данными о значении элиминации этой популяции для повышения эффективности противоопухолевого лечения.

В работе проанализирована цитотоксическая и пролиферативная активность основных субпопуляций периферической крови больных СМТ в зависимости от активности опухолевого процесса, изучен рецепторный статус Т регуляторных лимфоцитов в зависимости от продукции опухолевыми клетками ростовых факторов и хемокинов в условиях *in vitro*. Выявлена прямая корреляция высокой силы между продукцией опухолевыми клетками метастатических СМТ *in vitro* сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF, С-С хемокинового лиганда CCL2 и экспрессией на Т регуляторных лимфоцитах периферической крови нейропилина-1, сосудистого эндотелиального фактора роста VEGFR-2, С-С хемокинового рецептора.

Исследования динамики показателей иммунного ответа показало, что прогрессирование опухолевого процесса сопровождается снижением числа естественных киллеров, увеличением содержания Т регуляторных лимфоцитов, экспрессирующих на своей поверхности хемокиновые рецепторы CCR10, CCR4. В то же время не отмечено статистически значимых изменений в абсолютном содержании цитотоксических CD8<sup>+</sup> Т клеток.

Работа имеет как научную, так и практическую значимость для разработки новых программ иммунотерапии злокачественных новообразований.

Автореферат Пипиа Н.П. оформлен по традиционному плану, изложен хорошим академическим языком. Отражает цель и задачи исследования, анализируемый материал, методы исследования и выводы. Основные результаты исследования изложены в 17 публикациях, из них в 4 журналах рекомендуемых ВАК РФ.

На основании вышеизложенного, считаю, что диссертационная работа Пипиа Н.П. «Изучение эффекторной функции лимфоцитов больных с саркомами мягких тканей в опухолевом микроокружении *in vitro*» является законченным, самостоятельно выполненным научно-исследовательским трудом и по своей актуальности, новизне, научной и практической значимости соответствует требованиям п.9 «Положения ВАК МО

РФ о порядке присуждения ученых степеней, утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.12 –онкология и 14.03.09 –клиническая иммунология, аллергология.

Профессор, доктор медицинских наук

Ведущий научный сотрудник лаборатории клинической

иммунологии опухолей Централизованного клинико-лабораторного отдела

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина « Минздрава России»

З.Г.Кадагидзе

Подпись д.м.н., профессора З.Г.Кадагидзе «ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина « Минздрава России»

Кандидат медицинских наук

20.11.18г



И.Ю.Кубасова