

УТВЕРЖДАЮ

Директор

Федерального государственного  
бюджетного научного учреждения

«Томский национальный

исследовательский медицинский центр

Российской академии наук»,

доктор биологических наук, профессор,  
академик РАН

В.А. Степанов

« 20 » августа 2025 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения  
«Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской  
академии наук» о научно-практической значимости диссертационной работы

**Доржиевой Аяны Баяровны** «Ксеногенные тестикулярные антигены в  
индукции противоопухолевых иммунных реакций», представленную на  
соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

3.2.7. Иммунология

#### Актуальность темы диссертации

Иммунотерапия злокачественных новообразований имеет перспективы в качестве эффективного метода противоопухолевого лечения. Основная проблема заключается в необходимости поиска мишеней (антигенов), которые распознаются иммунной системой. Важна разработка эффективных препаратов с селективным противоопухолевым действием. Группой кандидатов-мишеней для иммунотерапии могут быть ретикулярные опухолеассоциированные антигены, которые экспрессируются на клетках злокачественных новообразований печени, молочной железы, поджелудочной железы, кишечника, легких и др. Высокая внутри- и межвидовая гомология ряда семейств, *MAGE*, *SSX*, идентичность отологических последовательностей которых составляла от 40% до 80%, обусловила возможность их использования для иммунизации аналогами эндогенных молекул с индукцией иммунного ответа на свои антигены, то есть распознавать опухолевые клетки

и работать против них. Это один из оригинальных подходов, имеющий право на жизнь. Работа дает характеристику иммунологических реакций, индуцированных «чужеродными антигенами» и направленных против опухолевых клеток. Все находки свидетельствуют о верности направления исследования и обосновывают их целесообразность для трансляции подобного подхода в клиническую практику.

### **Соответствие темы диссертации указанной специальности**

Тема диссертационной работы полностью соответствует специальности 3.2.7. Иммунология (области исследования: №6. Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных, аллергических и других иммунопатологических процессов. №7. Разработка способов воздействия на иммунную систему с помощью фармакологических препаратов и методов иммунобиотерапии. Исследование эффективности и безопасности этих воздействий).

### **Основные результаты диссертационной работы**

В диссертационной работе Доржиевой А.Б. показано, что ксеногенные тестикулярные антигены способны индуцировать эффективный иммунный ответ. При этом манифестировалось увеличение показателей выживания мышей с опухолями на модели 2-х штаммов опухоли. Это говорит о стимуляции специфического иммунного ответа против опухоли. Лабораторными методами показано повышение количества цитотоксических лимфоцитов, при уменьшении регуляторных клеток иммунной системы. Важным является определение клеток памяти, ответственных за длительность протекторного состояния иммунной системы.

Увеличенное содержание цитотоксических лимфоцитов, маркерами которых является перфорин и продукция интерферона гамма, отражает индукцию клеточного иммунного ответа. Это подтверждено экспериментально получением иммунного ответа при «переносе»

спленоцитов и лимфоцитов лимфоузлов, полученных от иммунизированных ксеногенным ТАГ мышей интактным реципиентам.

В работе показано, что индуцируемые ксеногенным ТАГ иммунологические реакции носят долгосрочный характер и защищают организм мышей от развития прививаемой опухоли, как минимум, в течение 6 месяцев. Таким образом, полученные автором результаты указывают на высокую иммуногенность ксеногенных вариантов тестикулярного антигена, при его применении в условиях профилактической иммунизации, при этом в организме создаются условия выраженной и долговременной противоопухолевой защиты против тех опухолевых клеток, которые содержат на своей мембране опухоли-ассоциированные антигены.

### **Достоверность полученных результатов**

Диссертационная работа Доржиевой А.Б. представляет собой комплексное исследование, имеющее высокую научную значимость для развития иммунотерапевтических подходов терапии злокачественных новообразований. Достоверность результатов обеспечивается использованием современного инструментария, включающего адекватные методы, в первую очередь - проточную цитофлюорометрию, позволяющую идентифицировать эффекторные и регуляторные иммунные клетки. Работа выполнена с использованием адекватных моделей опухолевого роста – сингенные системы перевиваемых опухолей меланомы В-16 и карциномы лёгких Льюис. Объем экспериментальной выборки с участием лабораторных животных гарантирует обоснованность и воспроизводимость данных. Все сделанные научные выводы подтверждены представленным фактическим материалом в виде графиков и рисунков, что позволяет объективно оценить полученные результаты. Статистическая обработка данных выполнена с применением корректных методов анализа. Проведен детальный анализ экспериментальных данных, в сопоставлении с актуальными научными публикациями других

исследователей в этой области, что подтверждает научную значимость результатов диссертационной работы.

### **Научная новизна**

Впервые проведен детальный анализ возможности использования в качестве универсальной противоопухолевой вакцины антигенов, полученных из нормальной тестикулярной ткани барана.

В работе показано, что тестикулярная ткань барана, содержащая полный набор тестикулярных (cancer/testis) антигенов, способна индуцировать в условиях *in vivo*, поликлональный иммунный ответ, направленный против различных по происхождению опухолей - карциномы Льюиса LLC и меланомы B16 мышей. Это означает, что поликлональный АГ, полученный из тестикул барана, может быть использован в качестве универсального противоопухолевого антигена в том случае, если опухолевые клетки больного содержат набор тестикулярных антигенов. В работе впервые охарактеризованы иммунные реакции, развивающиеся у мышей-опухоленосителей и мышей, у которых не регистрировался рост опухоли, при введении ксеногенного ТАГ. В работе показана эффективность индукции противоопухолевого ответа с помощью ксеногенных ТАГ. Подтверждением служат данные о генерации Perforin+ содержащих клеток, Т-регуляторных клеток и продукции IFN $\gamma$  спленоцитами мышей. На модели «пассивного переноса противоопухолевого иммунитета» подтверждена клеточная природа защитного эффекта.

### **Теоретическая значимость работы**

Решение проблемы распознавания клетками иммунной системы опухолевых клеток на основании их рецепторного репертуара является важнейшей задачей онкологии. Результаты диссертационной работы дают теоретическую основу для разработки новых методов противоопухолевой иммунотерапии с использованием ксеногенного антигенного материала. В диссертационной работе утверждается, что наиболее удобным,

полиантигенным иммунизирующим агентом, может быть тестикулярная ткань, полученная из яичек барана, однако, теоретически, это может быть искусственная конструкция с набором ксеногенных и тестикулярных белков.

### **Научно-практическая значимость исследования**

В диссертационной работе обоснован подход к индукции специфического иммунного ответа к собственным опухолевым антигенам в составе ксеногенных ТАГ, приводящий к манифестации противоопухолевого эффекта. Наличие ксеногенного материала усиливает ответ на опухоль по сравнению с действием при сингенной стимуляции. Создаются условия для распознавания опухолевых АГ на клетках собственного организма, и усиления эффекторных цитолитических реакций, результатом действия которых будет уничтожение опухолевых клеток. Разработка стратегии использования ксеногенных ТАГ в качестве АГ при профилактической вакцинации, и более сомнительно- при терапевтической вакцинации, может рассматриваться как перспективное направление в развитии иммунотерапевтического подхода в онкологии, в основе которого будет стимуляция эффекторного звена иммунитета, отвечающего за распознавание опухолевых клеток и их элиминацию из организма.

### **Общая характеристика диссертационной работы**

Диссертационная работа имеет традиционную структуру, изложена на 120 страницах машинописного текста и включает главы: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты собственных исследований», «Обсуждение результатов исследования», «Заключение», «Выводы», «Список сокращений и условных обозначений», «Список литературы». Работа иллюстрирована 18 рисунками, 6 таблицами и содержит ссылки на 147 литературных источников.

Диссертация выполнена на высоком научном и методическом уровне, и представляет собой завершённое научное исследование. Цель работы сформулирована ясно, и достигнута в результате решения поставленных задач.

Научные положения, выносимые на защиту, основываются на результатах, полученных при изучении большого объема экспериментальных данных, достаточных для получения достоверных результатов. Современные методы исследования, детальный анализ экспериментальных данных, адекватно подобранные методы статистической обработки убеждают в достоверности полученных результатов. Выводы базируются на результатах исследований, точно сформулированы и соответствуют задачам.

Материалы диссертации доложены на российских и международных конференциях. Основные результаты диссертации представлены в 5 печатных работах, из них 4 статьи в научных изданиях, которые включены в перечень рецензируемых периодических научных изданий, рекомендованных для опубликования основных научных результатов кандидатских и докторских диссертаций (название журналов: «Иммунология», «Медицинская иммунология», «Current Issues in Molecular Biology»).

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

### **Заключение**

Диссертационная работа Доржиевой Аяны Баяровны «Ксеногенные тестикулярные антигены в индукции противоопухолевых иммунных реакций», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология, является самостоятельной завершённой научно-квалификационной работой, выполненной на современном методическом уровне, в которой решена важная для иммунологии задача: дана теоретическая основа для разработки новых методов противоопухолевой иммунотерапии с использованием ксеногенного антигенного материала. Диссертация обладает внутренним единством, содержит новые научные результаты, положения, выдвигаемые на защиту, и выводы, которые свидетельствуют о личном вкладе автора в выполненную работу.

Диссертация Доржиевой А.Б. соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении учёных степеней» (постановление Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года в действующей редакции №1382 от 16 октября 2024 года), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

Отзыв на диссертационную работу Доржиевой Аяны Баяровны подготовлен член-корреспондентом РАН, профессором, доктором биологических наук, заслуженным деятелем науки РФ Чердынцевой Надеждой Викторовной, обсужден и утвержден на заседании межлабораторного семинара НИИ онкологии Томского НИМЦ (протокол №8 от 05 августа 2025 г.).

Врио заместителя директора по научной работе,  
руководитель научного направления,  
заведующий лабораторией молекулярной онкологии и иммунологии  
научно-исследовательского института онкологии – филиала федерального  
государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный  
исследовательский медицинский центр Российской академии наук»,  
доктор биологических наук, профессор,  
член-корреспондент РАН



Н.В. Чердынцева

Подпись доктора биологических наук,  
профессора, член-корреспондента РАН Чердынцевой Н.В.  
«ЗАВЕРЯЮ»:

Ученый секретарь  
федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский  
национальный исследовательский медицинский центр Российской академии  
наук», кандидат биологических наук



И.Ю. Хитринская

«20» августа 2025 г.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».  
Адрес: 634050, г. Томск, ул. Набережная реки Ушайки, д. 10, Телефон: 8(3822) 51-22-28  
Адрес электронной почты: center@tnimc.ru; сайт: <https://www.tnimc.ru>