

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

руководителя лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Савченко Андрея Анатольевича на диссертационную работу 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 исследования**

Диссертация Доржиевой Аяны Баяровны посвящена изучению особенностей формирования противоопухолевых реакций при иммунизации ксеногенными тестикулярными антигенами. Исследование проводилось *in vitro* и *in vivo* на модели терапевтической и профилактической противоопухолевой иммунизации мышей-опухоленосителей карциномы легких Льюиса (LLC) и меланомы В16. Актуальность данной темы определяется тем, что современные методы лечения онкологических заболеваний имеют ряд существенных недостатков, связанных с эффективностью, что вызывает необходимость поиска дополнительных подходов, обеспечивающих более высокую специфичность лечения и минимизацию побочных эффектов терапии. Одной из перспективных стратегий лечения онкологических заболеваний является разработка нового направления терапии – иммунотерапии. Использование сингенных тестикулярных антигенов в качестве иммунизирующего компонента показало свою значимость в клинических испытаниях, однако действия данных антигенов оказалось недостаточным для эффективной элиминации опухолевых клеток из организма больного. Многообещающей альтернативой является использование ксеногенных тестикулярных антигенов, где ксеногенность позволяет увеличить иммуногенность и создать противоопухолевую защиту в организме. Данный подход может лечь в основу эффективной, безопасной и таргетной терапии для лечения опухолевых заболеваний. В связи с этим, исследование, проведенное Доржиевой Аяной Баяровной, несомненно, обладает значительной актуальностью и практической значимостью.

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

Тема диссертационной работы полностью соответствует специальности 3.2.7. Иммунология (Направления исследования: №3 Изучение молекулярных и клеточных основ противобактериальной, противовирусной, противоопухолевой, противогрибковой, противопаразитарной иммунной защиты. №6 Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения

и профилактики инфекционных, аллергических и других иммунопатологических процессов.).

### **Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов**

Работа представляет собой завершённое исследование. Проведённые исследования полностью соответствуют поставленной цели и задачам работы и выполнены в полном объёме. Достоверность результатов работы, научные положения и выводы диссертации подтверждаются логично выстроенным алгоритмом работы, достаточной выборкой исследования, использованием современных иммунологических методов, адекватных методов статистической обработки, анализа и сопоставления данных. Положения, выносимые на защиту, полностью подтверждены результатами. Выводы диссертационной работы корректны, соответствуют поставленным задачам, логично вытекают из полученных результатов. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на российских и международных конференциях. Опубликовано 5 работ, из них 4 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования Российской Федерации для публикаций основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

### **Научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы**

В работе впервые представлены данные о способе получения ксеногенного тестикулярного полиантигенного материала. Впервые было показано, что применение ксеногенного тестикулярного полиантигенного материала при профилактической иммунизации повышает выживаемость мышей-опухоленосителей LLC, при этом у выживших мышей C57Bl/6 увеличивается содержание перфорин-содержащих CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов, снижается уровень Treg клеток. Продемонстрировано увеличение содержания IFN $\gamma$  и снижение содержания IL-10 при профилактической иммунизации у мышей-опухоленосителей LLC. Таким образом, была доказана принципиальная возможность использования ксеногенных тестикулярных антигенов при профилактической иммунизации. Значимость работы заключается в характеристике иммуноактивных свойств ксеногенных тестикулярных антигенов при их сравнении с сингенным вариантом. Показана выраженная эффективность именно ксеногенных тестикулярных антигенов в подавлении роста опухоли. Материалы исследования могут иметь практическую значимость для профилактической противоопухолевой иммунизации ксеногенными тестикулярными антигенами к тестикулярным аутоантигенам при онкозаболеваниях. Активация цитотоксичного T-клеточного звена на ксеногенные тестикулярные антигены вносит большой вклад в формирование технологической платформы для индукции противоопухолевой защиты при онкозаболеваниях.

### **Общая оценка диссертации**

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

Во введении автор формулирует цели и задачи своей работы, обосновывает актуальность исследования, оценивает научную новизну и потенциальную практическую значимость результатов, формулирует положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы состоит из 5 подглав, содержит современные представления о противоопухолевом иммунитете, опухолевом микроокружении, понятие об опухоли-ассоциированных антигенах, методах терапии онкозаболеваний, основанных на применении тестикулярных антигенов, роли ксеногенности и изучении их противоопухолевой эффективности. В работе также описаны различные методы исследования ксеногенных тестикулярных антигенов для апробации разрабатываемых клеточных технологий. Глава хорошо проиллюстрирована рисунками.

Глава «Материалы и методы исследования» написана подробно, представлены современные методы для анализа фенотипических и функциональных свойств исследуемых факторов и клеточных популяций. Выбор методов адекватен для решения поставленных цели и задач диссертационного исследования.

В главе «Результаты собственных исследований» автор последовательно описывает полученные в процессе работы данные, проводит их сравнительный анализ и сопоставления, делает обоснованные заключения. В главе «Обсуждение результатов исследования» автор анализирует полученные результаты в контексте известных данных. В главе «Заключение» автор подводит итог проведенных исследований. Выводы основываются на фактически полученном автором материале и отражают суть проведенного диссертационного исследования.

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с существующими требованиями, а его содержание соответствует данным, представленным в диссертации, и содержит основные результаты, необходимые для суждения об обоснованности выводов.

### **Вопросы и замечания**

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Определенные стилистические и редкие орфографические ошибки не умаляют важности диссертационного исследования. Автор показал свое право на утверждения, изложенные в тексте диссертации. Однако в порядке дискуссии хотел бы отметить одно замечания задать несколько вопросов:

1. Во Введении Аяна Баяровна Доржиева отмечает, что «Есть и примеры использования ксеногенных молекул в лечении людей с онкопатологией». Данное утверждение хорошо подчеркивает актуальность темы, но, к сожалению, отсутствуют ссылки на данные литературы.
2. Чем определяется выбор карциномы LLC и меланомы B16 для выполнения цели данного диссертационного исследования? Как Вы считаете, иммунизация ксеногенными тестикулярными антигенами была бы также эффективна при других вариантах экспериментальных опухолей у мышей, в том числе индуцируемых (например, химически)?
3. В разделе «Изучение продолжительности противоопухолевой профилактической иммунизации ксеногенными ТАГ и возможности пассивного переноса иммунитета интактным реципиентам» главы «Результаты собственных исследований» отмечается, что «Количество введенных интактным мышам клеток, обладающих противоопухолевым эффектом после иммунизации ксеногенными ТАГ, в суспензии спленоцитов больше, чем лимфоцитов лимфоузлов». С Вашей точки зрения, в чем особенность клеточного состава спленоцитов (популяционный, субпопуляционный, по экспрессии функциональных рецепторов) по сравнению с клетками лимфоузлов? Что в данном случае важнее: более высокое количество клеток определенной популяции (субпопуляции) или более оптимальное соотношение клеток, которые комплексно принимают участие в механизмах противоопухолевого иммунитета?
4. В главе «Обсуждение результатов исследований» представлено, что «Введение мышам 100 тыс. клеток вызывает у мышей формирование опухоли с летальным исходом животных в течение 31-44 дней, что соответствует 4 стадии заболевания у человека (рис. 6). В этих условиях иммунная система не успевает запустить все свои противоопухолевые механизмы...». С Вашей точки зрения, есть ли какое-либо соотношение между количеством введенных опухолевых клеток (или малигнизированных в организме) и количеством клеток иммунной системы, участвующих в механизмах противоопухолевой защиты, для поддержания эффективной защиты организма от развития опухоли? Если есть, можно ли, оценивая содержание клеток иммунной системы в крови пациентов, осуществлять прогноз риска развития онкологических заболеваний?
5. Также в главе «Обсуждение результатов исследований» представлено, что «У мышей со сроком иммунизации 1 и 3 месяца опухоли развивались значительно медленнее, у 40% животных опухоли не возникли вообще. Удлинение периода после иммунизации и до введения опухоли до 6 месяцев приводит к снижению эффективности иммунизации...». Чем определяется снижение эффективности противоопухолевого иммунитета при таком сроке после иммунизации? Только элиминацией клеток-памяти или другими супрессорными механизмами в иммунной системе? Если известен механизм снижения эффективности противоопухолевого

иммунитета при длительных сроках после иммунизации, можно ли разработать метод поддержания функциональной активности иммунной системы?

### Заключение

Диссертационная работа Доржиевой Аяны Баяровны «Ксеногенные тестикулярные антитигены 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 высоком уровне и представляющей интерес для решения задач современной иммунологии в области иммунотерапии опухолевых заболеваний. Диссертация обладает внутренним единством, содержит новые научные результаты и положения, выдвигаемые для защиты, 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.

20.08.2025

### Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, г. Красноярск.



Савченко Андрей Анатольевич

