

ПРОТОКОЛ № 18

Заседания Диссертационного совета Д001.017.01 по защите диссертаций на соискание степени кандидата наук, доктора наук на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России от 30 мая 2019 года.

ПРИСУТСТВОВАЛИ:

1. Красильников М.А., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки» — заместитель председателя
2. Кадагидзе З. Г., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки» — ученый секретарь
3. Богущ Т. А., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
4. Бохян В.Ю., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
5. Бочарова О.А., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
6. Вашакмадзе Л.А., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
7. Воротников И.К., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
8. Гарин А.М., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
9. Гурцевич В.Э., д.м.н., 14.01.12 «биологические науки»
10. Заботина Т.Н., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
11. Заридзе Д.Г., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
12. Карпухин А.В., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
13. Котельников А.Г., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
14. Лактионов К.К., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
15. Лихтенштейн А.В., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
16. Любченко Л.Н., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
17. Малихова О.А., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
18. Мудунов А.М., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
19. Петерсон С.Б., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
20. Поддубный Б.К., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»

ПОВЕСТКА ДНЯ:

1. Защита диссертации Табакова Дмитрия Вячеславовича на тему: «Фенотипическая гетерогенность эффекторных клеток онкологических больных», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология;

2. Обсуждение вопроса о приеме к защите диссертации Лесовой Екатерины Андреевны «Модулирование активации глюкокортикоидного рецептора в химиотерапии гемобластозов», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.01.12 – онкология;

3. Вопрос о замене официального оппонента по диссертации Киселевой Марины Петровны «Новые N-гликозиды индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазолов: противоопухолевые свойства и механизм действия», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.12 – онкология.

I. СЛУШАЛИ:

Защиту диссертации Табакова Дмитрия Вячеславовича на тему: «Фенотипическая гетерогенность эффекторных клеток онкологических больных», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 онкология

Научный руководитель:

Заботина Татьяна Николаевна, доктор биологических наук, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, централизованный клинико-лабораторный отдел, заведующая.

Официальные оппоненты:

Пинегин Борис Владимирович, профессор, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» федерального медико-биологического агентства», отдел №90 иммунодиагностики и иммунокоррекции, заведующий;

Кулинич Татьяна Михайловна, кандидат медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научно-исследовательский отдел молекулярной биологии и экспериментальной терапии опухолей, лаборатория иммунологии, онкоцитологии и клеточных технологий в онкологии, заведующая

дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, в своем положительном заключении, составленном Стениной Мариной Александровной, доктором медицинских наук, профессором кафедры иммунологии медико-биологического факультета и утвержденном Ребриковым Денисом Владимировичем, доктором биологических наук, профессором РАН, проректором по научной работе ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, указала, что диссертация представляет собой научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям «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 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, и ее автор заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы из:

федерального государственного бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора, г. Санкт-Петербург. Отзыв подписан директором института, доктором медицинских наук, профессором Тотоляном Арегом Артемовичем. В отзыве указано: результаты диссертационной работы вносят вклад в представление о функционировании эффекторных клеток в норме и патологии, их роли и направлении генерации иммунного ответа при онкологических заболеваниях.

Отмечено, что диссертация Табакова Д.В. посвящена актуальной теме современной онкоиммунологии, выполнена на репрезентативном материале, на

высоком научно-методическом уровне, является законченной научно-квалификационной работой, соответствующей требованиям п.9 «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 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, и ее автор заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

ПОСТАНОВИЛИ:

1. На основании результатов тайного голосования (из утвержденного состава диссертационного совета 30 человек присутствовало 20 человек, роздано 20 бюллетеней, осталось неиспользованных бюллетеней — 10, оказалось в урне — 20. При вскрытии урны «за» проголосовало 20, «против» нет, недействительных нет) считать, что диссертация соответствует требованиям ВАК при Минобрнауки России, предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата наук и присудить Табакову Дмитрию Вячеславовичу ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

2. Принять заключение Диссертационного совета Д001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в соответствии с Положением ВАК при Минобрнауки России (текст заключения Диссертационного совета о научно-практической значимости диссертации Табакова Д.В.. прилагается).

II. СЛУШАЛИ:

Обсуждение вопроса о приеме к защите диссертации Лесовой Екатерины Андреевны «Модулирование активации глюкокортикоидного рецептора в химиотерапии гемобластозов», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.01.12 – онкология

ПОСТАНОВИЛИ:

Принять к официальной защите диссертацию Лесовой Екатерины

Андреевны «Модулирование активации глюкокортикоидного рецептора в химиотерапии гемобластозов».

Официальными оппонентами утвердить:

Боженко Владимира Константиновича, доктора медицинских наук, профессора, заведующего отделом молекулярной биологии и экспериментальной терапии опухолей федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Григорьеву Эльвиру Витальевну, доктора биологических наук, ведущего научного сотрудника, исполняющего обязанности руководителя лаборатории гликобиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины».

Имянитова Евгения Наумовича, доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН, руководителя отдела биологии опухолевого роста, заведующего лабораторией молекулярной онкологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В качестве **ведущего учреждения** утвердить федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защиту диссертации запланировать на октябрь 2019 г.

Разрешить публикацию автореферата на правах рукописи, рассылку автореферата по утвержденному списку.

III. СЛУШАЛИ:

Вопрос о замене официального оппонента по диссертации Киселевой Марины Петровны «Новые N-гликозиды индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазолов: противоопухолевые свойства и механизм действия», представленной на соискание

ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.12 – онкология.

ПОСТАНОВИЛИ:

В соответствии с пунктом 22 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Правительством Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года, заменить официального оппонента по диссертации Киселевой М.П. доктора медицинских наук, профессора кафедры онкологии лечебного факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) Османова Джелила Шевкетовича (в связи с трудоустройством в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 3 июня 2019 г.).

Официальным оппонентом по диссертации Киселевой М.П. назначить Урлову Антонину Николаевну, кандидата медицинских наук, научного сотрудника подразделения «Центр лазерной и фотодинамической диагностики и терапии опухолей» московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Заместитель председателя
диссертационного совета,
д.б.н., профессор

М.А. Красильников

Ученый секретарь
диссертационного совета,
д.м.н., профессор

З.Г. Кадагидзе

30 мая 2019 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д001.017.01 НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. БЛОХИНА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

дата защиты 30 мая 2019 г., протокол № 18

О присуждении Табакову Дмитрию Вячеславовичу, гражданину Российской Федерации, степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Фенотипическая гетерогенность эффекторных клеток онкологических больных» в виде рукописи по специальности 14.01.12 – онкология принята к защите 21 марта 2019 года, протокол №10, диссертационным советом Д001.017.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва, 115478, Каширское шоссе, д.24, Приказ о создании диссертационного совета №105/нк от 11.04.2012 г).

Соискатель Табаков Дмитрий Вячеславович, 1991 года рождения, в 2013 году окончил федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «медицинская биохимия».

С 2016 года работает в должности научного сотрудника лаборатории клинической иммунологии опухолей централизованного клинико-лабораторного отдела научно-исследовательского института (НИИ) клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России).

Диссертация выполнена в лаборатории клинической иммунологии опухолей централизованного клиничко-лабораторного отдела НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Научный руководитель:

Заботина Татьяна Николаевна, доктор биологических наук, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, централизованный клиничко-лабораторный отдел, заведующая.

Официальные оппоненты:

Пинегин Борис Владимирович, профессор, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» федерального медико-биологического агентства», отдел №90 иммунодиагностики и иммунокоррекции, заведующий;

Кулинич Татьяна Михайловна, кандидат медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научно-исследовательский отдел молекулярной биологии и экспериментальной терапии опухолей, лаборатория иммунологии, онкоцитологии и клеточных технологий в онкологии, заведующая

дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, в своем положительном заключении, составленном Стениной Мариной Александровной, доктором медицинских наук, профессором кафедры иммунологии медико-биологического факультета и утвержденном Ребриковым Денисом Владимировичем, доктором биологических наук, профессором РАН, проректором

по научной работе ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, указала, что диссертация представляет собой научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям «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 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, и ее автор заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Соискатель имеет 22 научных публикаций, из них по теме диссертации — 3, из них 3 статьи опубликовано в журналах, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Кадагидзе, З.Г. Влияние ипилимумаба на субпопуляционную структуру лимфоцитов больных диссеминированной меланомой / З.Г. Кадагидзе, Т.Н. Заботина, О.В. Короткова, Д.В. Табаков, А.И. Черткова, А.А. Борунова, И.О. Панчук, И.В. Самойленко, Г.Ю. Харкевич, Л.В. Демидов // Практическая онкология. — 2017. — Т.18, №3. — С. 285- 297.

2. Заботина, Т.Н. Иммунофенотип лимфоцитов периферической крови больных первично-операбельным раком молочной железы /Т.Н. Заботина, О.В. Короткова, Ш.Г. Хакимова, А.А. Борунова, Д.В. Табаков, И.К. Воротников, З.Г. Кадагидзе // Российский биотерапевтический журнал. — 2016. — Т. 15, № 4. — С. 37-39.

3. Табаков, Д.В. Гетерогенность популяций НК и НКТ-лимфоцитов у здоровых доноров / Д.В. Табаков, Т.Н. Заботина, А.А. Борунова, И.О. Панчук, О.В. Короткова, З.Г. Кадагидзе // Медицинская иммунология. — 2017. — Т. 19, № 4. — С. 401-408.

На диссертацию и автореферат поступил отзыв из федерального государственного бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-

исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора, г. Санкт-Петербург. Отзыв подписан директором института, доктором медицинских наук, профессором Тотоляном Арегом Артемовичем. В отзыве указано: результаты диссертационной работы вносят вклад в представление о функционировании эффекторных клеток в норме и патологии, их роли и направлении генерации иммунного ответа при онкологических заболеваниях. Отмечено, что диссертация Табакова Д.В. посвящена актуальной теме современной онкоиммунологии, выполнена на репрезентативном материале, на высоком научно-методическом уровне, является законченной научно-квалификационной работой, соответствующей требованиям п.9 «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 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, и ее автор заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Отзыв целиком положительный, замечаний нет.

Обоснование выбора оппонентов и ведущей организации. Оппоненты выбраны из числа компетентных в соответствующей отрасли науки ученых, имеющих публикации в соответствующей сфере исследования и давших на это свое согласие. Ведущая организация выбрана как университет, широко известный своими достижениями в области иммунологии и онкологии, способный определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработана новая научная идея и подход к оценке гетерогенности эффекторных клеток онкологических больных.

Предложены оригинальные суждения по заявленной тематике, на основании которых были сделаны выводы о высокой степени фенотипической и

функциональной гетерогенности эффекторных клеток, что свидетельствует о необходимости персонализированного подхода к лечению онкологических больных исходя из индивидуального состояния иммунной системы.

Доказано, что пациенты с различными нозологическими формами и стадиями онкологических заболеваний обладают характерными особенностями субпопуляционного баланса эффекторных клеток. Показано, что структура эффекторного звена иммунной системы также зависит от количества CD8-положительных лимфоцитов в периферической крови.

Введены новые подходы к одномоментному анализу эффекторных клеток периферической крови с помощью проточной цитометрии. Данный подход позволяет одновременно определить принадлежность клетки к определенной субпопуляции, ее функциональную активность, а также роль в про- или противоопухолевом иммунном ответе.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны положения, вносящие вклад в расширение представления о функционировании эффекторных клеток в норме и патологии, их роли и направлении генерации иммунного ответа при онкологических заболеваниях. Данные, полученные в ходе работы, внесут вклад в формирование подходов к персонализированному лечению: определению целесообразности назначения дорогостоящих таргетных препаратов конкретному больному и коррекции стандартных методов противоопухолевой терапии.

Проведено сравнение структуры эффекторного звена иммунной системы в норме и у онкологических больных различных нозологических форм и стадий.

Раскрыты отличия в функциональной активности эффекторных клеток доноров и пациентов. Положения, сформулированные в научной работе, служат основой для дальнейшего изучения эффекторного звена иммунной системы, его изменений в процессе лечения и возможной оценки эффективности проводимой терапии.

На большом клиническом материале предложен подход к оценке фенотипической и функциональной гетерогенности эффекторных клеток

онкологических больных. Доказано, что фенотипические, функциональные характеристики клеток адаптивного и врожденного иммунитета, их субпопуляционная структура, сильно варьируют у онкологических больных. Доказано, что процентное содержание CD8-положительных лимфоцитов у здоровых лиц составляет 35,5 (30,6; 41,1)% от CD45-положительных клеток, CD3+CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов – 27 (22,3; 30,7)%. У онкологических больных выявлен широкий диапазон значений CD8-положительных лимфоцитов (от 7% до 60%), при этом для большинства (>45%) пациентов каждой нозологической формы характерны повышенные уровни маркера ($p = 0,00002$), а для 20-40% пациентов — нормальные значения ($p = 0,4$).

С целью описания разнородной по содержанию CD8-положительных клеток выборки больных, разработан подход, при котором общие группы делились на три подгруппы с высокими значениями количества CD8+ клеток (>35%), нормальными (25-35%) и низкими (<25%) согласно принятым в лаборатории нормам данного маркера. Выявлена закономерность структуры субпопуляционного баланса в зависимости от количества CD8+ лимфоцитов. Показано, что при уменьшении содержания CD8+ роль основной популяции эффекторных клеток переходит от цитотоксических лимфоцитов к НК-клеткам, что выражается в существенном снижении доли первых (до 28% от эффекторных клеток) и повышении доли натуральных киллеров (до 54% эффекторных клеток). Исключение составила группа больных меланомой, где основной популяцией эффекторного звена во всех подгруппах являются цитотоксические лимфоциты, что по-видимому связано с высокой иммуногенностью опухоли.

Изложены убедительные доказательства того, что у онкологических больных широкий диапазон содержания CD8-положительных лимфоцитов связан также с разным содержанием CD8^{low}-популяции, представленной НК и НКТ-лимфоцитами. У онкологических больных с повышенным уровнем CD8-положительных клеток заметно увеличена популяция CD8^{low} по сравнению с донорами за счет повышения количества НК-лимфоцитов (рак яичников – 19,3 (14,2; 24)%, меланома – 16,2 (12,2; 20,2)%, рак слизистой оболочки полости рта

(PCOПP) – 17,6 (15; 23,8)%, рак молочной железы (PMЖ) – 20,5 (17; 29,1)%) при небольшом повышении содержания $CD8^{high}$ (рак яичников – 24,1 (19,1; 28,5)%, меланома – 25,3 (21,4; 30,2)%, PCOПP – 24,6 (19,9; 29,3)%, PMЖ – 21,8 (16,4; 26,8)%). В группе с нормальными значениями CD8-положительных клеток количество $CD8^{high}$ -популяции находится ниже донорского уровня, что соответствует снижению количества цитотоксических лимфоцитов при определении их как $CD3^+CD8^+$ клеток. На это также указывает установленный факт, что у онкологических больных было зафиксировано незначительное повышение количества $CD8^+CD16^+$ клеток, особенно выраженное лишь в группе больных с высоким уровнем CD8.

Установлено, что высокая плотность антигена CD8 характерна для $CD3^+CD8^+$ цитотоксических лимфоцитов, низкая плотность CD8 – для NK-клеток. $CD3^+CD16^+CD56^+$ -NKT-лимфоциты экспрессируют CD8 как с высокой, так и низкой плотностью.

Определено, что NK-лимфоциты экспрессируют антиген CD16 со средней и низкой плотностью и характеризуются фенотипом $CD3^-CD16^{low}$. NKT-лимфоциты экспрессируют CD16 с низкой плотностью и представлены фенотипом $CD3^+CD16^{low}$. Процентное содержание NK-клеток у здоровых лиц составило 15,9 (11,5; 19)%, NKT-клеток — 9,4 (5,3; 14,2)%. У больных раком молочной железы выявлено высокое процентное содержание $CD3^+CD16^+$ NKT-лимфоцитов (14,8 (8,9; 19,2)%, $p = 0,01$). Для больных раком яичников характерно повышение $CD3^-CD16^{low}$ NK-клеток (22,6 (14,5; 31,3)%, $p = 0,0001$).

Изучен цитотоксический потенциал эффекторных клеток в норме и у онкологических больных. Доказано, что для онкологических больных с высоким уровнем CD8-клеток характерны повышенные значения $CD8^+Perforin^+$ клеток (рак яичников – 17,6%, меланома – 21,8%, PCOПP – 21,1%, PMЖ – 20,2%, $p = 0,000$). При нормальном содержании CD8-положительных лимфоцитов количество перфоринсодержащих $CD8^+Perforin^+$ клеток снижено или соответствует показателям здоровых лиц (рак яичников – 15,5%, меланома – 11,7%, PCOПP – 11,8%, PMЖ – 14,8%, $p = 0,2$). У больных с низким уровнем CD8-положительных

клеток количество $CD8^{+}Perforin^{+}$ лимфоцитов резко снижено по сравнению с донорами (рак яичников – 9%, меланома – 4,7%, РСОПР – 9,5%, РМЖ – 10,5%, $p = 0,008$).

Выявлено, что у онкологических больных присутствует популяция $CD8^{low}Perforin^{+}$, не характерная для здоровых лиц. У доноров основным путем реализации цитотоксического потенциала CD8-положительных цитотоксических лимфоцитов является Fas-Fas-L путь инициации апоптоза, в то время как у онкологических больных баланс смещается в сторону секреции перфорина. Содержание перфорин-позитивных NK-лимфоцитов практически не меняется у онкологических больных.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

Разработан и внедрен в практическую деятельность ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России подход к одномоментному многопараметровому анализу фенотипической и функциональной гетерогенности эффекторных лимфоцитов.

Определены перспективы практического и теоретического применения полученных результатов для персонализации лечения онкологических больных

Созданы научно обоснованные подходы к анализу субпопуляционной структуры эффекторного звена иммунной системы онкологических больных различных нозологических форм и стадий.

Представлены предложения для дальнейших исследований, целью которых является формирование подходов к персонализированному лечению.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Работа выполнена на самом современном методическом уровне и основывается на большом клиническом материале (389 пациентов и 64 донора), результаты получены на сертифицированном оборудовании. Методы статистической обработки материала соответствуют поставленным задачам, поэтому достоверность полученных результатов не вызывает сомнения.

Теория построена на данных ранее проведенных исследований (Kienzle N, 2002; Johnston RJ, 2014; Soriani A, 2009), показавших необходимость многопараметрового исследования фенотипической и функциональной гетерогенности эффекторных лимфоцитов. **Идея базируется** на том, что для большинства эффекторных иммунокомпетентных клеток, участвующих в генерации как специфического, так и неспецифического иммунного ответа на опухоль, не существует единого специфического белка-маркера, так как поверхностный антиген CD8 не является строго специфичным для популяций эффекторных клеток (цитотоксические лимфоциты, NK-, NKT) и присутствует на макрофагах, тучных клетках, дендритных и других. Для их идентификации недостаточно традиционного однопараметрового анализа, а их анализ требует одновременного изучения коэкспрессии нескольких характерных поверхностных антигенов с применением стратегии последовательного гейтирования белок-специфических клеток.

Исследование гетерогенности эффекторных клеток в норме и при онкологических заболеваниях является необходимой частью поиска надежных прогностических иммунологических маркеров для оценки эффективности и обоснованности терапии онкологических больных. Эти исследования ведутся практически по всему миру, однако на данный момент проблема окончательно не решена и является актуальной.

Использованы данные Абакушиной Е.В. (2014 г.), Селимовой Л.М. (2014 г.), Хайдукова С.В. (2009 г.), [Laytragoon-Lewin N.](#) (2014 г.), Wang W.J. (2014 г.), Jia Y. (2014 г.), [Alves P.C.](#) (2011 г.), Yu D.P. (2011 г.) для сравнения с результатами, полученными в ходе выполнения работы.

Установлено, что предлагаемый соискателем подход к анализу эффекторных клеток имеет преимущества по сравнению со стандартными подходами, поскольку позволяет: 1) расширить представление о функционировании эффекторных клеток в норме и патологии, их роли и направлении генерации иммунного ответа при онкологических заболеваниях; 2) выявить взаимосвязи и особенности показателей основных популяций иммунных

клеток онкологических больных с различными стадиями и нозологическими формами заболевания; 3) описать фенотипическую гетерогенность иммунокомпетентных клеток и обобщить данные о балансе соотношений между различными субпопуляциями эффекторных клеток у доноров и больных онкологическими заболеваниями.

Использованы современные методики получения и статистической обработки информации. Исследование проведено на большом клиническом материале: в него были включены данные 389 онкологических больных, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в 2011—2018 гг. Обработку файлов первичных цитометрических данных проводили с использованием программного пакета WinMDI 2.8. Характер распределения показателей определяли с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. В случае распределения, отличного от нормального, результаты представляли в виде медианы и квартилей. При сравнении групп статистическую значимость различий определяли с помощью непараметрического двустороннего U-критерия Манна-Уитни (U). Уровень статистической значимости был принят равным 0,05. Для статистической обработки результатов использовали программу «Статистика 7.0».

Личный вклад соискателя состоит в планировании всех этапов диссертационной работы; проведении анализа отечественной и зарубежной литературы по данной научной тематике; личном участии в получении, анализе и интерпретации цитометрических данных; апробации, внедрении и публикации результатов исследования.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, основной идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов. Сформулированные соискателем выводы свидетельствуют о достижении основной цели проведенного исследования, которой являлось выявление и описание фенотипической и функциональной гетерогенности эффекторных клеток онкологических больных.

Выводы диссертационного совета

Диссертация Табакова Дмитрия Вячеславовича на тему «Фенотипическая гетерогенность эффекторных клеток онкологических больных», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи онкологии (онкоиммунологии) — выявлена фенотипическая гетерогенность, опосредующая функциональную активность эффекторных клеток у здоровых доноров и онкологических больных. Методологический подход, уровень и объем проведенных исследований достаточны. Научные работы, опубликованные по теме диссертации, и автореферат полностью отражают основные положения диссертационной работы.

Представленная работа Табакова Дмитрия Вячеславовича соответствует всем требованиям «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 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, и ее автор заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 13 докторов наук по специальности 14.01.12 – онкология «медицинские науки», из утвержденного состава диссертационного совета 30 человек, проголосовали за присуждение ученой степени – 20, против присуждения ученой степени нет, недействительных бюллетеней — нет.

Заместитель председателя
диссертационного совета,
д.б.н., профессор,
М.А.

Красильников

Ученый секретарь
диссертационного совета,
д.м.н., профессор
30 мая 2019 г.

Кадагидзе З.Г.