

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Ушаковой Екатерина Игоревны
«Экспериментальная иммунотерапия злокачественного новообразования путем перепрограммирования миелоидных клеток в модели метастатической карциномы у лабораторных мышей», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности «3.2.7. Иммунология»

Диссертационная работа Ушаковой Е.И. посвящена одной из ключевых проблем современной онкоиммунологии - поиску эффективных подходов к преодолению иммуносупрессии опухолевого микроокружения и усилению противоопухолевого иммунного ответа.

Актуальность темы сомнений не вызывает. Злокачественные новообразования формируются и прогрессируют на фоне недостаточности иммунного контроля, при этом опухоль не только избегает иммунного надзора, но и активно подавляет противоопухолевые реакции. Дополнительно традиционные методы лечения (хирургическое лечение, химио- и лучевая терапия) усугубляют иммунную дисфункцию, что может снижать общую эффективность терапии. Современная иммунотерапия включает широкий спектр подходов: моноклональные и биспецифические антитела, ингибиторы иммунных контрольных точек, цитокины, клеточные технологии (CAR-T, CAR-NK и др.). Несмотря на значительные успехи, эффективность этих методов ограничена и существенно варьирует в зависимости от типа опухоли и индивидуальных особенностей пациента, что обусловлено высокой генетической и фенотипической гетерогенностью новообразований. В связи с этим сохраняется высокая потребность в разработке новых подходов к лечению в соответствии с принципами персонализированной медицины. Одним из перспективных направлений является воздействие на опухолевое микроокружение, включая регуляцию функций иммунных клеток.

Автором четко сформулированы цель и задачи исследования. Научная новизна работы не вызывает сомнений: автором впервые показано, что применение агонистов TLR3 и TLR4 в послеоперационном периоде приводит к активации как врождённого, так и адаптивного иммунитета и сопровождается увеличением выживаемости животных. Также впервые установлено, что указанные агонисты индуцируют перепрограммирование миелоидных клеток - тканевых макрофагов и дендритных клеток - с формированием выраженного цитотоксического фенотипа, обеспечивающего эффективную элиминацию опухолевых клеток. Впервые продемонстрировано формирование долговременной (более 250 дней) противоопухолевой иммунной памяти в виде долгоживущих антиген-специфических Т-клеток памяти и В-клеток памяти, продуцирующих антиген-специфические IgG-антитела. Это позволило получить новые данные о влиянии миелоидных клеток, перепрограммированных агонистами TLR, на Т-, и В-клеточные противоопухолевые механизмы.

Теоретическая значимость работы заключается в развитии фундаментальных представлений о взаимодействии врожденного и адаптивного иммунитета при опухолевом процессе. Показано, что активация TLR-зависимых сигнальных путей способствует формированию противоопухолевых Т-клеток и продукции антиген-специфических антител. Установлено, что миелоидные клетки способны приобретать свойства цитотоксических эффекторных клеток и участвовать в контроле метастатического процесса. Особую теоретическую ценность представляют данные о возможности индукции долговременной иммунной памяти не через прямое воздействие на лимфоидные клетки, а путем перепрограммирования тканевых макрофагов и дендритных клеток с помощью агонистов TLR3 и TLR4. Таким образом, полученные результаты вносят значимый вклад в приобретение новых знаний о механизмах противоопухолевого действия миелоидных клеток.

Практическая значимость не вызывает сомнений. Экспериментально обоснован подход к адьювантной иммунотерапии, предусматривающий применение агонистов TLR3 и TLR4 после хирургического удаления опухоли. Показано, что данный подход обеспечивает эффективный контроль метастазирования и повышение выживаемости животных. Установлено, что ключевым механизмом терапевтического эффекта является перепрограммирование миелоидных клеток с формированием устойчивого противоопухолевого фенотипа, что имеет принципиальное значение для преодоления иммуносупрессивного микроокружения опухоли. Показано формирование системного противоопухолевого иммунного ответа, включающего активацию Т-клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Полученные данные могут быть использованы для разработки прогностических иммунологических маркеров эффективности терапии, а также для создания новых лекарственных средств на основе агонистов TLR. Представленные результаты свидетельствуют о высокой перспективности трансляции предложенного подхода в клиническую практику.

Достоверность результатов подтверждается достаточным объемом экспериментального материала (2 экспериментальные модели, 745 животных), использованием современных методов (хирургическая резекция опухоли, сортировка очищенных популяций клеток из селезенки, лимфатических узлов, опухоли, легких, проточная цитофлуориметрия, ELISA, ELISpot, ПЦР в реальном времени, корректная статистическая обработка). Выводы логично вытекают из поставленных цели и задач и полностью соответствуют полученным результатам.

Автореферат написан хорошим научным языком, грамотно структурирован. Содержит наглядные рисунки, позволяющие оценить динамику процессов.

Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению автореферата нет.

Судя по автореферату, диссертационная работа Ушаковой Екатерины Игоревны «Экспериментальная иммунотерапия злокачественного новообразования путем перепрограммирования миелоидных клеток в модели метастатической карциномы у

лабораторных мышей» является научно-квалификационной работой, имеющей важное значение для развития иммунологии и онкологии.

Диссертационная работа Ушаковой Е.И. полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. в актуальной редакции), а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности «3.2.7. Иммунология» (биологические науки).

Начальник центра клинической
лабораторной диагностики
ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н.Бурденко МО РФ»
доктор медицинских наук, профессор

25 апреля 2026 г.

Подпись д.м.н. Казакова С.П. заверяю:
Ученый секретарь
ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н.Бурденко МО РФ»
Ученая степень

Кандидат медицинских наук

Казаков Сергей Петрович
Дата



ФИО

*Бодяев Владимир
Александрович*

Контактная информация: Казаков Сергей Петрович, доктор медицинских наук (Шифр 14.03.10 – клиническая лабораторная диагностика), профессор, Начальник центра клинической лабораторной диагностики Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации. Адрес: 105094, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Басманный, пл. Госпитальная, д.1-3, стр.1. Тел. 8 (499) 678-00-03, e-mail:

