

Отзыв на автореферат

диссертационной работы Ушаковой Екатерины Игоревны на тему

«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».

На сегодняшний день известно, что иммуносупрессивные свойства биологической среды внутри опухоли создаются как злокачественными, так и незлокачественными клетками. У большинства млекопитающих, включая лабораторных мышей, наиболее весомый вклад в данные патофизиологические процессы вносят миелоидные клетки. Экспериментально, ранее было показано, что принципиально новый подход в иммунотерапии может быть основан на возможности перепрограммирования тканевых макрофагов и дендритных клеток в противоопухолевый фенотип. Изменение функционального состояния этих клеток может быть достигнуто воздействием фармакологических агентов, которые действуют опосредованно, используя сигнальные системы рецепторов врожденного иммунитета. К наиболее перспективным молекулам в этой связи относят Toll-подобные рецепторы 3 и 4 типов (TLR3 и TLR4, соответственно). Показано, что указанный подход переводит миелоидные клетки из состояния, способствующего прогрессивному росту опухоли, в состояние активной противоопухолевой защиты, а также изменяет спектр хемокинов, которые выделяют клетки и формируют благоприятную среду для распознавания опухолевых антигенов клетками иммунной системы.

Именно данному направлению иммунотерапии посвящена работа Ушаковой Екатерины Игоревны. Автор использует известную, широко используемую модель экспериментального опухолевого роста карциномы молочной железы мыши – 4T1, которая обладает высоким метастатическим потенциалом и вариативной скоростью экспансии в организме лабораторного животного ввиду молекулярного профиля (модель «триплет-негативный рак молочной железы человека»). Из данных литературы известно, что гибель животных, даже при минимальном объеме и плотности инокулята опухолевого материала надлежащего качества, наступает к концу 20-х суток, и всегда сопровождается метастазами в легкие, формированием иммуносупрессии и активацией процессов опухолевого ускользания от иммунного надзора циркулирующих опухолевых клеток.

Представленная экспериментальная работа, выполненная на лабораторных мышах, апробирует новый иммунотерапевтический подход, который состоит в перепрограммировании тканевых макрофагов и дендритных клеток в противоопухолевый фенотип и формирует условия к снижению метастатической активности опухоли и (или) ее регрессии после разных типов терапевтического воздействия: вне хирургической агрессии и после нее.

Учитывая поставленную цель – изучить механизмы и эффективность противоопухолевого действия экспериментальной иммунотерапии метастатической карциномы 4Т1 путём перепрограммирования миелоидных клеток агонистами Toll-подобных рецепторов – автором автореферата были сформулированы логически связанные задачи и обоснованы методологические пути их решения:

- *In vivo*, на модели карциномы 4Т1 лабораторных мышей, исследовать динамические характеристики роста опухоли, процессов её метастазирования, описать клеточный состав иммунного микроокружения опухоли и органов-мишеней метастазирования;
- Оценить влияние агонистов TLR3 и TLR4 на рост карциномы 4Т1 и на выживаемость экспериментальных животных;
- Изучить эффективность лечения метастатической карциномы 4Т1 мышей путем перепрограммирования миелоидных клеток агонистами TLR3 и TLR4 после хирургической резекции первичной опухоли;
- Исследовать динамику противоопухолевых иммунных реакций у мышей с карциномой 4Т1 в процессе иммунотерапии после хирургического удаления опухоли;
- Исследовать эффективность формирования долговременной Т-клеточной иммунной памяти у мышей с карциномой 4Т1, выживших после проведения экспериментальной иммунотерапии путем перепрограммирования миелоидных клеток агонистами TLR после хирургической резекции первичной опухоли.

Все поставленные задачи были творчески решены и методически грамотно описаны и квантифицированы в разделе «Результаты и обсуждение» настоящего автореферата. В процессе своего *in vivo* исследования, Екатерина Игоревна впервые, последовательно и элегантно использовала как врожденные, так и адаптивные иммунные реакции организма, направленные против опухоли, на элиминацию опухолевых клеток и(или) замедление роста опухоли и(или) ее метастазов.

Автором автореферата было установлено, что инъекции TLR3 и TLR4 агонистов после хирургической резекции первичной опухоли 4Т1 активируют противоопухолевые реакции CD4- и CD8-Т-клеток в дренирующих лимфатических узлах и в селезенке лабораторных мышей; инъекции агонистов TLR3 и TLR4 способны перепрограммировать тканевые макрофаги и дендритные клетки (в частности, макрофаги и дендритные клетки в ткани легкого, как органа с наиболее высокой вероятностью формирования метастатических очагов опухолевого роста даже при резекции первичного экспериментального узла) в клетки с выраженной противоопухолевой цитотоксической активностью.

Также было убедительно доказано, что данная активность способствует формированию долговременной иммунной памяти, создает благоприятные условия для пролиферации долгоживущих CD4- и CD8-Т-клеток памяти, а также В-клеток памяти, продуцирующих IgG-антитела.

Полученные Ушаковой Е. И. результаты экспериментальных исследований на модели высокоактивной в отношении метастазирования опухоли мышей 4Т1 расширяют современные представления об участии миелоидных клеток в противоопухолевом иммунном ответе и

подтверждают, что у мышей, получивших агонисты TLR, тканевые макрофаги и дендритные клетки приобретают свойства цитотоксических клеток, элиминируют метастазы злокачественной опухоли; при индукции рецидива миелоидные клетки внутри опухоли поляризованы в противоопухолевое состояние, что подтверждается усиленной экспрессией мРНК генов Nos2, Il1b и Tnf. Описанное изменение поляризации в обычной, не стимулированной системе, невозможно. Исключением из данного правила являются мыши рода *Acomys*, которые не являются объектом исследования Екатерины Игоревны.

Автор показал, что в экспериментальной модели солидной злокачественной метастатической карциномы 4T1 у мышей BALB/c разработанный в данной диссертационной работе подход к лечению приводил к выживаемости 50% животных, что является перспективным результатом.

Вышеизложенное позволяет автору автореферата Ушаковой Екатерине Игоревне обозначить основные направления дальнейшей разработки темы и вывести практическую значимость работы. Последняя обусловлена разработкой и экспериментальным обоснованием нового подхода к лечению солидных злокачественных метастатических опухолей, основанного на перепрограммировании миелоидных клеток агонистами TLR4 и TLR3 после хирургической резекции первичной опухоли.

В автореферате постулировано, что сочетание системной иммунотерапии агонистами TLR с хирургической резекцией первичной опухоли приводит к достоверному снижению числа метастатических очагов в лёгких, а в ряде случаев — к полному устранению метастатической болезни. Данный результат, применительно к использованной модельной системе, является сопоставимым с применением высокотоксичных химиотерапевтических препаратов и их комбинаций с радиотерапией.

Автор считает, что ключевым преимуществом предложенной комбинации подходов является усиление как локального, так и системного противоопухолевого иммунного ответа за счет активации врожденного и адаптивного иммунного ответа. Сочетание этих факторов позволяет рассматривать данный подход как перспективную стратегию послеоперационной иммунотерапии, в частности для пациентов с негативным клиническим прогнозом в отношении молекулярных характеристик первичного очага опухолевого роста. Основной зоной для дальнейшего развития и внедрения результатов в клиническую практику автор представленного автореферата считает перспективность трансляции в клиническую медицинскую практику результатов иммунотерапии в сочетании с использованием агонистов TLR3 и TLR4.

Работа, представленная в автореферате Ушаковой Екатерины Игоревны, проведена на высоком методическом уровне, результаты представлены в 7 научных статьях в журналах, рекомендованных ВАК РФ, а промежуточные результаты представлены в виде материалов конгрессов и конференций, общим числом 8.

Автореферат оформлен в соответствии с установленными требованиями, принципиальных замечаний к автореферату нет. Текст автореферата написан четким и ясным научным языком, выводы соответствуют поставленным задачам и обоснованы.

Материалы исследований представлены на 22 печатных листах, иллюстрированы 11 рисунками. Качество полиграфии настоящего автореферата является высоким, материалы удобны для чтения и сторонней аналитики.

Аналитический аппарат исследования и результаты исследований представлены в виде таблиц и графиков, что делает работу наглядной и помогает восприятию сложного материала.

Таким образом, судя по автореферату диссертационной работы Ушаковой Екатерины Игоревны на тему «Экспериментальная иммунотерапия злокачественного новообразования путем перепрограммирования миелоидных клеток в модели метастатической карциномы у лабораторных мышей» по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости полностью соответствует требованиям п.9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» №842 от 24 сентября 2013 (в актуальной редакции постановления Правительства Российской Федерации), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Ушакова Екатерина Игоревна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности «3.2.7 Иммунология».

Старший научный сотрудник лаборатории
радионуклидных и лучевых технологий в
экспериментальной онкологии НИИ клинической
и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ
онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ России

Смирнова Анна Вячеславна

15 апреля 2026 г

Подпись к.б.н. Смирновой А.В. заверяю
Ученый секретарь НИИ клинической и
экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ
онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ России,
кандидат медицинских наук



Лаптева Мария Георгиевна

Контактная информация: Смирнова Анна Вячеславна, кандидат биологических наук (14.03.03 - Патологическая физиология), старший научный сотрудник лаборатории радионуклидных и лучевых технологий в экспериментальной онкологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства Здравоохранения Российской Федерации; 115522, г. Москва, Каширское ш., 24; ronc.ru; +79262145469, a.smirnova@ronc.ru