

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Пипиа Нино Петровны «Изучение эффекторной функции лимфоцитов больных с саркомами мягких тканей в опухолевом микроокружении *in vitro*», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.12 – онкология и 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Успехи последних лет в лечении злокачественных новообразований во многом обусловлены значительным прогрессом в разработке методов лечения, основанных на активации противоопухолевого иммунного ответа. При этом для терапии пациентов применяют иммунизацию опухолеассоциированными антигенами (ОАА), антитела, блокирующие молекулы иммунологических контрольных точек, и другие подходы. В качестве источника ОАА используют рекомбинантные белки и синтетические пептиды, лизаты опухолевых клеток самих больных либо лизаты хорошо охарактеризованных и валидированных линий опухолевых клеток. Для повышения эффективности противоопухолевой иммунизации в условиях культивирования *in vitro* из моноцитов больного получают дендритные клетки, нагружают их ОАА и затем вводят больным. Для того, чтобы в результате этой процедуры проявился эффект, сдерживающий рост опухоли, необходимо выполнение ряда условий, в том числе наличие антигена-мишени на опухолевых клетках, низкое содержание Т-регуляторных клеток и клеток-супрессоров миелоидной природы, адекватная активность NK и NKT клеток, пониженное CTLA-4 и PD-1/PDL1,2 ингибирование цитотоксических Т-лимфоцитов, определенные концентрации цитокинов и хемоаттрактантов. Эти условия зависят от взаимоотношений в системе опухоль – опухолевое микроокружение. В связи с этим не вызывает сомнения высокая актуальность цель диссертационного исследования Пипиа Н.П., а именно, экспериментальное и клиническое обоснование создания моделей опухолевого микроокружения *in vitro* для разработки способов

повышения эффективности и индивидуализации лечения больных метастатическими формами сарком мягких тканей (СМТ).

В своей работе автор не только доказал преимущество использования противоопухолевой вакцины собственного производства «CaTeVac», но и изучил сложные взаимосвязи клеток иммунного микроокружения СМТ, опухолевых клеток, продуцируемых ими биологически активных веществ *in vitro*, что получило отражение в формировании иммунного ответа. Автором изучена цитотоксическая и супрессорная активность лимфоцитов, рецепторный статус Т-регуляторных лимфоцитов периферической крови больных СМТ в зависимости от активности опухолевого процесса и применения противоопухолевой вакцины «CaTeVac». Результаты работы Пипиа Н.П. позволили оптимизировать лечение метастатических форм СМТ, прогрессирующих после стандартной химиотерапии «первой линии», и увеличить общую выживаемость с помощью индивидуализации иммунотерапии «второй» и последующих линий терапии. Высокая достоверность полученных в работе результатов обусловлена применением современного оборудования (Cell-IQ и xCELLigence), позволяющего изучать в режиме реального времени сложные взаимоотношения опухолевых клеток и клеток опухолевого микроокружения. Кроме того, в исследование было включено достаточное число больных (n=69), в работе использовались достоверные методы исследования и адекватная статистическая обработка полученных результатов.

В автореферате отражены основные разделы диссертации, изложение материала последовательное, логичное. Главные результаты удобно представлены в виде таблиц и графиков. Принципиальных замечаний по работе нет. Сформулированные по итогам работы практические рекомендации могут быть использованы в деятельности онкологических клиник, пациенты которых проходят лечение по поводу сарком мягких тканей. Полученные результаты и выводы могут найти применение и в научной деятельности учреждений соответствующего профиля. Не вызывает сомнения достоверность полученных результатов и сделанный вывод

Диссертация является научно-квалификационной работой, имеющей теоретическую и практическую значимость, основные положения и выводы которой можно считать научным достижением.

Таким образом, диссертационная работа Пипиа Нино Петровны «Изучение эффекторной функции лимфоцитов больных с саркомами мягких тканей в опухолевом микроокружении *in vitro*», являясь завершенным научно-квалификационным трудом, по содержанию, актуальности, научной новизне, методическому уровню выполнения поставленных задач полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней» №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 335 и от 02 августа 2016 года № 748), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор, Пипиа Н.П., заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.12 – онкология и 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Зав. лаб. рекомбинантных опухолевых антигенов НИИ ЭДиТО  
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,  
доктор биологических наук

Андрей Витальевич Мисюрин

Подпись Мисюрина А.В. «ЗАВЕРЯЮ»  
Учёный секретарь  
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»  
Минздрава России,  
кандидат медицинских наук

*26.11.2015*



Ирина Юрьевна Кубасова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Адрес: 115478, г. Москва, Каширское шоссе д.23  
тел. +7 (499) 324-10-94, e-mail: kancl@ronc.ru