УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель
генерального директора
ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России
доцент, д.м.н.
_____А.А. Костин
«7» апреля 2018 г.

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.**

Диссертация Абакушиной Елены Вячеславовны на тему: «Лиганды рецептора NKG2D в комплексной оценке иммунитета у онкологических больных и разработка метода адоптивной иммунотерапии» по специальностям 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология и 14.01.12 – онкология выполнена в отделении протекторов и модификаторов противоопухолевой терапии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

В 1998 г. окончила Российский Государственный Медицинский Университет присуждена квалификация врач-кибернетик по специальности «Биофизика».

В 2002 году защитила Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Влияние углеводов, представленных на поверхности клеток-мишеней, на цитолитическую активность естественных киллеров человека» защитила в диссертационном совете при Российском государственном медицинском университете.

В период подготовки диссертации соискатель Абакушина Елена Вячеславовна работала в МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России в должности научного сотрудника и старшего научного сотрудника лаборатории клинической иммунологии с 2005 г. и по настоящее время.

В 2017 г. Абакушина Е.В. была прикреплена к МНИОИ им. П.А.Герцена – филиалу ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России для обучения в докторантуре и выполнения диссертации на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология и 14.01.12 – онкология (приказ № 02-15-30н/1/2017 от 24 мая 2017 года).

**Научные консультанты:**

**Козлов Иван Генрихович** доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией экспериментальной и клинической фармакологии ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева Министерства здравоохранения Российской Федерации (НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева)

**Кудрявцев Дмитрий Владимирович** доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник радиологического отделения с группой лучевого и хирургического лечения опухолей костей МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

По результатам обсуждения диссертации принято следующее заключение:

**Актуальность проблемы**

Чрезвычайно актуальным является проведение исследований, направленных на изучение механизмов противоопухолевого иммунного ответа с целью выявления причин его несостоятельности и разработки методов ее коррекции. Поиск высокоспецифичных методов

иммунодиагностики и иммунотерапии, базирующихся на естественных механизмах распознавания и удаления чужеродного агента без повреждения здоровых тканей организма, привел к разработке методов адоптивной клеточной иммунотерапии, основанной на введении в организм больного активированных *in vitro* аутологичных клеток иммунной системы.

**Научная новизна работы**

Научная новизна исследования не вызывает сомнения. В результате работы получены новые знания о роли стресс-индуцированных молекул MICA и ULBP-1, -2 в развитии онкологических заболеваний. Разработаны критерии комплексной оценки нарушений иммунитета, описаны характеристики проявления иммуносупрессии. В работе разработан оригинальный метод активации цитотоксических лимфоцитов *in vitro*, который защищен патентом РФ на изобретение. Впервые разработан алгоритм персонифицированной адоптивной иммунотерапии с использованием активированных *in vitro* цитотоксических лимфоцитов для пациентов, получающих комплексное химиолучевое лечение по поводу лечения онкологических заболеваний. Данный способ лечения онкологических больных защищен патентом РФ на изобретение. В результате исследования сформирован новый подход к исследованию, который предусматривает определение исходного уровня иммуносупрессии и функционального состояния иммунной системы у больных со злокачественными новообразованиями и его мониторинг в динамике лечения для последующей оценки необходимости коррекции на этапах комплексной терапии и адоптивной иммунотерапии.

Разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое крупное достижение в развитии перспективного направления в клинической онкоиммунологии.

**Практическая значимость работы**

В результате разработки и внедрения в медицинскую практику нового метода иммунодиагностики на основе выявления в сыворотке крови пациентов растворимых форм молекул MICA и ULBP, а также расширения панели активирующих маркеров лимфоцитов может быть значительно улучшена ранняя молекулярная диагностика опухолей и состояния иммунной системы онкологических больных. Полученные результаты могут быть использованы для оценки иммунного статуса при диагностике иммунологической недостаточности у онкологических больных. Предложен метод активации лимфоцитов человека, который даст возможность проводить адоптивную иммунотерапию в течение длительного периода времени. За счет внедрения в клиническую практику технологии сопроводительной адоптивной иммунотерапии онкологическим больным с помощью активированных цитотоксических лимфоцитов был усовершенствован и оптимизирован метод усиления противоопухолевого иммунитета онкологических больных. Хорошее понимание проблемы позволили автору тщательно проработать имеющуюся литературу, выполнить запланированное исследование и отразить в результатах работы полученные новые знания, актуальность которых и практическая значимость не вызывают сомнения.

**Связь темы диссертации с планом научных исследований**

Диссертационная работа являлась фрагментом темы НИР МРНЦ на 2007-2009 гг. «Изучение противоопухолевого иммунного ответа, процессов активации и ингибирования NK(T)-клеток при взаимодействии с поверхностной и растворимой формой опухоле-ассоциированной молекулы MICA, как нового маркера злокачественного роста» в рамках госзадания (№ гос. регистрации 01200501319) подтемой №7 «Изучение опухолеассоциированных молекул MICA/B в качестве маркёров для диагностики и биотерапии онкологических заболеваний» на 2011-2013гг. и НИР «Разработка методов иммунотерапии, позволяющих повысить

эффективность лечения онкологических больных» на 2012-2016гг. в рамках государственного задания «Изучение механизмов физической, химической и биологической модификации радиационных эффектов» (№ гос. регистрации 01201262734). По заявленной теме выполнена совместная работа по гранту РФФИ № 08-04-01772-а «Распознавание опухолевых клеток и регуляция цитолитической активности натуральных киллеров. Роль стресс-индуцируемой молекулы MICA» 2008-10 гг. и государственному контракту № 16.740.11.0200 «Механизмы и регуляция экспрессии белка MICA, лиганда активирующего рецептора цитотоксических лимфоцитов человека, в норме и при опухолеобразовании» в рамках ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России». Выполняется работа по гранту РФФИ № 16-04-01867 «Роль аллельных групп белка MICA, лиганда рецептора NKG2D, в регуляции противоопухолевой активности клеточного иммунитета» на 2016-18 гг. Также ведется НИР по аспектам развития биомедицинской науки до 2025 года в платформе «Онкология» и «Регенеративная медицина» (приказ МЗ РФ от 30 апреля 2013 г. № 281 «Об утверждении научных платформ медицинской науки»).

**Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций**

Достоверность полученных результатов подтверждается большим объемом клинико-лабораторного материала, использованием методик, адекватных поставленным задачам и применением современных методов статистического анализа. Обоснованность научных выводов и положений не вызывает сомнений. Результаты, полученные автором с использованием современных методов исследования, свидетельствуют о решении поставленных задач. Выводы объективно и полноценно отражают результаты проведенных исследований. Выводы аргументированы и вытекают из проведенных автором исследований. Практические рекомендации внедрены в работу МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

**Личное участие соискателя в разработке проблемы**

Абакушиной Елене Вячеславовне принадлежит основная и ведущая роль в выборе направления исследования. Личный вклад автора состоял в обосновании темы исследования, определении задач и выборе методов их решения, а также анализе теоретических данных, проведении экспериментов и интерпретации полученных данных. Автором лично проведена статистическая обработка обобщенного материала, сделаны научные выводы и изложены практические рекомендации.

**Внедрение результатов исследования**

Результаты работы внедрены и используются в практической деятельности МРНЦ им. А.Ф. Цыба, лаборатории молекулярной иммунологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и в учебно-методической работе со студентами и магистрами отделения биотехнологии на кафедре ядерной медицине ИАТЭ НИЯУ МИФИ.

**Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных по теме диссертации.**

Основное содержание диссертационного исследования достаточно полно отражено в 102 научных трудах соискателя, в том числе 27 научных трудов опубликованы в журналах рекомендованных ВАК Минобрнауки России. Получены два патента и новая медицинская технология.

Результаты исследования доложены на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Противоопухолевая терапия: от эксперимента к клинике». (Москва, 2014); школе-семинаре с международным участием “Клеточные и генные технологии: от эксперимента к практике” (Светлогорск, Калининградская обл., 2014); конгрессе российской ассоциации радиологов (Москва, 2014); VI Всероссийской школе по клинической иммунологии «Иммунология для врачей» (Пушкинские Горы, Псковская обл., 2015); XII, XIII и XIV Всероссийской научно-практической конференции с международным

участием «Отечественные противоопухолевые препараты» (Москва, 2015, 2016, 2017); XIX Российском онкологическом конгрессе (Москва, 2015); I-ом Калининградском научном иммунологическом форуме – 2016 (Калининград, 2016); The I, II International Symposium «Physics, Engineering and Technologies for Bio-Medicine» (Moscow, 2016, 2017), III Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи 2017» (Санкт-Петербург, 2017 г.).

**Первичная документация** проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертация соответствует требованиям п. 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

**Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Абакушиной Елены Вячеславовны является законченным научным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение научной проблемы диагностики нарушений в иммунном статусе у онкологических больных и улучшение результатов терапии за счет внедрения в клиническую практику методов адоптивной иммунотерапии, имеющей важное значение для клинической иммунологии и онкологии.

Разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое крупное достижение в развитии перспективного направления в клинической онкоиммунологии.

По объему проведенного исследования, актуальности решаемых задач, новизне и практической значимости полученных результатов, методическому обеспечению и статистическим методам анализа полученных данных диссертационная работа Абакушиной Елены Вячеславовны соответствует требованиям п. 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней»,

утвержденного Постановлением Правительство РФ от от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335 и от 2 августа 2016 года № 748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Лиганды рецептора NKG2D в комплексной оценке иммунитета у онкологических больных и разработка метода адоптивной иммунотерапии» Абакушиной Елены Вячеславовны рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология и 14.01.12 – онкология.

Заключение принято на заседании межотделенческой конференции:

МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России и МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Присутствовало на заседании 41 человек.

Результаты голосования: «за» - 41 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет, протокол № 14 от 05.06.2018 г.

Председатель межотделенческой конференции
Главный научный сотрудник отделения
модификаторов и протекторов противоопухолевой терапии
МНИОИ им. П.А. Герцена –
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России
профессор, д.б.н. Р.И. Якубовская

Подпись профессора, д.б.н. Якубовской Р.И. «заверяю»:

Ученый секретарь
МНИОИ им. П.А. Герцена –
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России Жарова Е.П.