

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию *Коровина Олега Александровича* соискателя на тему «Уровень мРНК *FOXP3* и *IL-10* у больных раком и доброкачественной гиперплазией предстательной железы», представленную на соискание ученой

степени кандидата медицинских наук по научным специальностям:

3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.2.7. Иммунология

· Актуальность избранной темы

Злокачественные новообразования являются одной из самых распространенных причин заболеваемости и смертности во всем мире. Одним из таких новообразований является рак предстательной железы (РПЖ) мужчин сравнительно молодого и работоспособного возраста. Часто выявляемые случаи бессимптомного течения заболевания, особенно на ранних стадиях, требуют поиска новых и совершенствования существующих скрининговых подходов к раннему выявлению заболевания.

Оценка риска развития РПЖ должна основываться на использовании комбинации пальцевого ректального исследования (ПРИ), исследовании уровня простат-специфического антигена (ПСА), биопсии ПЖ и методов визуализации. Подход, основанный на использовании нескольких методов диагностики, представлен и в рекомендациях Российского общества онкологов.

В развитии опухолей предстательной железы важную роль играют иммунные нарушения, связанные со смещением равновесия противовоспалительных реакций. Патогенетическую значимость имеют механизмы иммуносупрессии, реализуемые с помощью *FOXP3*⁺ Т-регуляторов и продуцируемого ими цитокина *IL-10*. Транскрипционный фактор *FOXP3* регулирует развитие и функции Т-регуляторов, угнетающих иммунный ответ. *IL-10* является плеiotропным цитокином, обладает иммуномодулирующими свойствами и может ингибировать развитие и прогрессирование опухоли или стимулировать ее рост.

В связи с этим исследование экспрессии генов, кодирующих *FOXP3* и *IL-10* в периферической крови и опухолях предстательной железы является актуальным и перспективным направлением данного научного исследования.

· Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

В развитии РПЖ и ДГПЖ важную роль играют иммунные нарушения, связанные со смещением равновесия противовоспалительных реакций. Патогенетическую значимость имеют механизмы иммуносупрессии, реализуемые с помощью *FOXP3*⁺ Т-регуляторов и продуцируемого ими цитокина *IL-10*. Транскрипционный фактор *FOXP3* регулирует развитие и функции Т-регуляторов, угнетающих иммунный ответ. *IL-10* является плеiotропным цитокином, обладает иммуномодулирующими свойствами и может ингибировать развитие и прогрессирование опухоли или стимулировать ее рост.

В рамках диссертационного исследования проведена характеристика уровней мРНК *FOXP3* и *IL-10* у больных РПЖ. Автором впервые определено, что у больных РПЖ имеет место повышение уровня мРНК *FOXP3* в периферической крови по сравнению с показателями здоровых лиц. При этом наиболее высокие уровни мРНК *FOXP3* обнаруживаются у больных в возрасте от 60 до 71 года.

Повышенный уровень мРНК *FOXP3* статистически значимо не меняется при разном содержании тестостерона и PSA в крови больных, локализации опухоли в предстательной железе, величины коэффициента Глисона, заинтересованности регионарных лимфоузлов, но статистически значимо меняется с увеличением стадии по классификации TNM и с повышением коэффициента жесткости простаты, что свидетельствует о связи уровня мРНК *FOXP3* со злокачественностью РПЖ. Автором выявлено снижение относительного уровня мРНК *IL-10* в крови больных РПЖ, что является следствием сложных иммунорегуляторных механизмов, реализуемых при патологии предстательной железы, и отражает различия в иммунопатогенезе данного заболевания. При исследовании уровня мРНК *FOXP3* в опухолях больных РПЖ автор определяет, что содержание в опухолевой ткани больных РПЖ статистически значимо превышает его уровень в образцах крови пациентов, но при этом изменения уровня мРНК *FOXP3* в опухолевой ткани наблюдаются только у лиц с разным объемом предстательной железы. В то время как уровень мРНК *IL-10* в образцах опухолевой ткани больных РПЖ не отличается от его уровня в крови. Также в ходе проведения диссертационного исследования выполнена характеристика уровней мРНК *FOXP3* и *IL-10* у больных ДГПЖ. Автором впервые определено, что уровень мРНК *FOXP3* в крови больных ДГПЖ достоверно превышает аналогичный показатель здоровых лиц, что прослеживается во всех группах больных, и является статистически значимо ниже, чем у больных РПЖ. Содержание мРНК *FOXP3* повышается с увеличением возраста пациента. Уровень мРНК *FOXP3* статистически значимо не изменяется при разном уровне тестостерона и PSA в периферической крови больных, коэффициенте жесткости ткани и объеме простаты, расположении и размере опухолевого узла и не отличается у пациентов, перенесших трансуретральную резекцию простаты или аденомэктомию. У больных ДГПЖ уровень мРНК *IL-10* в периферической крови ниже, чем у здоровых лиц. Изменения уровня мРНК *IL-10* выявлены при разном содержании PSA в крови больных и наблюдаются у больных разного возраста. Уровень мРНК *IL-10* в предоперационном периоде статистически достоверно ниже в крови пациентов с исходно не операбельной опухолью, что позволяет предполагать возможную дифференциально диагностическую значимость данного показателя. Повышение относительного уровня мРНК *FOXP3* в опухолевой ткани больных ДГПЖ наблюдается при повышении концентрации тестостерона в крови больных и при повышении объема простаты. Уровень мРНК *IL-10* в опухолевой ткани больных ДГПЖ статистически значимо не отличается от его уровня в крови больных ДГПЖ и сопоставим с уровнем мРНК *IL-10* в опухолевой ткани больных РПЖ.

- Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Поставленные автором цель и задачи исследования достигнуты. Автор проводил клиническое обследование больных РПЖ и ДГПЖ, а также для постановки и подтверждения диагноза использовал инструментальные методы диагностики. Работа выполнена на современном методическом уровне с использованием лабораторных методов исследования, включая выделения суммарной фракции нуклеиновых кислот, реакции обратной транскрипции, полимеразной цепной реакции в реальном времени. Все результаты получены на сертифицированном и откалиброванном оборудовании. Полученные автором

данные обработаны адекватными статистическими методами и достоверны. Объем проведенных исследований достаточный для выработки обоснованных заключений.

Автором впервые показано, что развитие РПЖ и ДГПЖ сопровождается повышением уровня мРНК *FOXP3* в крови пациентов на фоне снижения содержания в крови мРНК *IL-10* по отношению к нормальному. В работе определено, что в образцах опухолевой ткани РПЖ и ДГПЖ уровень мРНК *FOXP3* выше, чем в крови больных, а содержание мРНК *IL-10* – ниже при раке и не имеет достоверных отличий при доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Установлено, что развитие РПЖ сопровождается значимым повышением уровня мРНК *FOXP3* в крови пациентов и снижением содержания мРНК *IL-10* в крови и опухолевой ткани по сравнению с соответствующими значениями у пациентов с ДГПЖ. Также автор выявил факторы, оказывающие влияние на изменение уровней мРНК *FOXP3* и мРНК *IL-10* в крови и опухолевой ткани больных РПЖ и ДГПЖ.

Полученные результаты вносят вклад в картину экспрессии иммуносупрессорных генов, кодирующих *FOXP3* и *IL-10*, при злокачественной и доброкачественной патологии

предстательной железы. Данные об уровнях мРНК *FOXP3* и *IL-10* дополняют существующие представления об особенностях транскриптома клеток периферической крови и клеток опухолей больных РПЖ и ДГПЖ. Проведенные исследования позволили получить результаты, которые могут быть рекомендованы для применения в медицинских учреждениях с лабораториями, оснащенными соответствующим оборудованием, с целью мониторинга состояния иммунной системы больных раком предстательной железы и доброкачественной гиперплазией простаты в предоперационный период.

Полученные в диссертационной работе данные расширяют представление о Fcγ-рецепторах иммуноглобулинов G 3 типа. Автором показано, что уровни мРНК *FCGR3A* и *FCGR3B* в периферической крови больных КРР ниже, чем у здоровых лиц, что, по-видимому, отражает общее иммуносупрессивное состояние больных. Отмечается положительная связь уровня мРНК *FCGR3A* с уровнями мРНК *TNF* и *FOXP3*, что отражает вовлеченность экспрессии этого гена в регуляцию хронического воспаления при данном заболевании. Как у здоровых лиц, так и у больных КРР *FCGR3A* ген представлен 2 и более копиями, в то время как *FCGR3B* обнаруживается, в основном, 1 копия гена. Показано, что замены в однонуклеотидном полиморфизме rs396991 гена *FCGR3A* не вносят значимого вклада в течение КРР.

- Замечания.

В тексте встречаются опечатки и терминологические неточности, однако они не умаляют значимости работы.

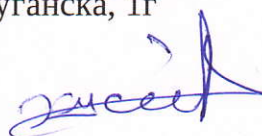
- Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней, утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842, с изменениями.

Диссертационная работа Коровина Олега Александровича «Уровень мРНК *FOXP3* и *IL-10* у больных раком и доброкачественной гиперплазией предстательной железы» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по научным специальностям: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия; 3.2.7.

Иммунология является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи – оценивание уровней мРНК *FOXP3* и *IL-10* у больных раком и доброкачественной гиперплазией предстательной железы в периферической крови и опухолевой ткани для выявления их диагностической и возможной прогностической значимости. Таким образом, диссертационная работа Коровина Олега Александровича полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года №842 с изменениями и дополнениями № 335 от 21.04.2016 года, №748 от 02.08.2016 года, №650 от 29.05.2017, № 1024 от 28.08.2017, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по научной специальности: «3.1.6. Онкология, лучевая терапия» «3.2.7. Иммунология».

Даю согласие на обработку и размещение моих персональных данных и отзыва о диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук *Коровина Олега Александровича* в информационно-коммуникационной сети «Интернет» в целях осуществления действий, необходимых для проведения защиты диссертации в соответствии с нормами действующего законодательства Российской Федерации в части присуждения ученых степеней.

Официальный оппонент
доктор медицинских наук, доцент,
профессор кафедры лучевой диагностики
и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Луганский
государственный медицинский университет
имени Святителя Луки» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
Адрес: 91045, г. Луганск, кв. 50 лет Оборона Луганска, 1г
Тел.: +7 959 117 10 34;
e-mail: xycek7@mail.ru

 Азаб Х.А.

28.12.2024



28.12.2024