

## 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

Диссертационная работа О.А. Коровина посвящена вопросам, имеющим важное научно-практическое значение, а именно исследованию уровней мРНК *FOXP3* и *IL-10* у больных раком (РПЖ) и доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) для получения дополнительной информации о новых маркерах, позволяющих характеризовать заболевания с целью раннего выявления данной патологии и своевременного проведения дифференциальной диагностики заболеваний предстательной железы.

На сегодняшний день оценка уровней мРНК в периферической крови и опухолевой ткани для выявления их диагностической и возможной прогностической значимости является актуальной задачей. В качестве перспективных маркеров рассматриваются *FOXP3* и *IL-10*. Широко известно, что патогенетическую значимость имеют механизмы иммуносупрессии, реализуемые с помощью *FOXP3*<sup>+</sup> 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.

Известно, что *IL-10* экспрессируется широким спектром типов клеток как врожденного, так и адаптивного звена иммунной системы, кератиноцитами, эпителиальными клетками и некоторыми опухолевыми клетками. Диапазон клеток-респондеров также довольно широк, что обуславливает многофункциональность и разнонаправленность действия *IL-10*. Уровень *FOXP3* клеток и *IL-10* в ряде случаев коррелирует с тяжестью течения и стадией онкологических заболеваний

Таким образом, исследование экспрессии генов, кодирующих *FOXP3* и *IL-10*, в периферической крови и опухолях больных РПЖ и ДГПЖ является актуальной задачей и представляет интерес.

### Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

В ходе выполнения диссертационной работы автором проведено определение уровней мРНК *FOXP3* и *IL-10* в периферической крови здоровых лиц и больных РПЖ. Установлено, что в периферической крови больных РПЖ уровень мРНК *FOXP3* повышен в сравнении со здоровыми лицами и зависит от возраста пациента, а уровень мРНК *IL-10* снижается по сравнению с показателями здоровых лиц и зависит от уровня PSA, что отражает общее

иммуносупрессивное состояние больных. Уровень мРНК *FOXP3* в крови больных РПЖ статистически значимо положительно коррелирует с коэффициентом жесткости простаты, что указывает на его связь со злокачественностью опухоли.

Также автором выполнено определение уровней мРНК *FOXP3* и *IL-10* в опухолях больных РПЖ и обнаружено, что повышение уровня мРНК *FOXP3* определялось с увеличением объема предстательной железы и снижение уровня мРНК *IL-10* при повышении уровня PSA.

Автором проведено исследование по определению уровней мРНК *FOXP3* и *IL-10* в периферической крови здоровых лиц и больных ДГПЖ. Установлено, что в периферической крови больных ДГПЖ уровень мРНК *FOXP3* повышается в сравнении с нормой и различается у пациентов разного возраста, а уровень мРНК *IL-10* снижается по сравнению с показателями здоровых лиц и при повышении уровня в крови PSA.

При определении уровней мРНК *FOXP3* и *IL-10* в опухолях больных ДГПЖ обнаружено повышение уровня мРНК *FOXP3*, которое меняется при разных уровнях тестостерона и снижение уровня мРНК *IL-10* при повышении концентрации PSA.

Автор отмечает, что содержание мРНК *FOXP3* в образцах опухолей больных РПЖ и ДГПЖ не различалось, содержание мРНК *IL-10* в опухолевой ткани пациентов с ДГПЖ сопоставимо с уровнем мРНК *IL-10* в опухолевой ткани больных РПЖ. Также автор приходит к выводу, что в крови больных РПЖ, которым выполнялась радикальная простатэктомия, уровень мРНК *FOXP3* в предоперационный период в 45 раз превышал показатель нормы, у больных с трансуретральной резекцией предстательной железы в предоперационный период уровень мРНК *FOXP3* был повышен в 139 раз и больные, которым была выполнена биопсия, имели в предоперационный период нормальный уровень мРНК *FOXP3*. В то время как уровень мРНК *IL-10* крови оказался равным уровню здоровых лиц у больных РПЖ, которым было назначено ограниченное хирургическое вмешательство в виде биопсии. В предоперационном периоде у лиц, которым в последующем был выполнен больший объем оперативного вмешательства, уровень мРНК *IL-10* был ниже нормы в 2,6 - 4,2 раза. Также автор определяет, что в крови больных ДГПЖ, которым была выполнена биопсия, уровень мРНК *IL-10* в предоперационном периоде был в 260 ниже уровня мРНК *IL-10* пациентов, которым назначалась трансуретральная резекция.

Поставленные автором цель и задачи исследования достигнуты. Сформулированные автором в диссертационной работе положения основаны на изучении достаточного объема экспериментального материала.

### **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Работа выполнена на высоком методическом уровне с использованием данных, полученных на основе клинического обследования больных с онкологическими заболеваниями предстательной железы, и

инструментальных методов диагностики. Автором проведено исследование с использованием лабораторных методов, включая выделение суммарной фракции нуклеиновых кислот, реакцию обратной транскрипции, полимеразную цепную реакцию в реальном времени и других методов. Все результаты получены на сертифицированном и откалиброванном оборудовании.

Автором проведено достаточное количество исследований, полученные экспериментальные данные проанализированы с применением адекватных статистических методов и достоверны.

Научная новизна работы вносит вклад в картину экспрессии таких иммуносупрессорных генов, как гены, кодирующие *FOXP3* и *IL-10*, при злокачественной и доброкачественной патологии предстательной железы.

Во-первых, определение уровней мРНК *FOXP3* и мРНК *IL-10* в периферической крови больных РПЖ может быть использовано на практике в качестве альтернативного метода оценки злокачественности опухоли.

Во-вторых, автором показано, что тестирование мРНК *FOXP3* и мРНК *IL-10* в крови больных РПЖ в предоперационном периоде может быть рекомендовано в качестве дополнительного показателя для отбора пациентов на выполнение того или иного вида оперативного вмешательства. Уровень мРНК *IL-10* в крови больных РПЖ в предоперационном периоде ниже 0,8 отн. ед. свидетельствует о целесообразности проведения трансуретральной резекции.

В-третьих, исследование уровня мРНК *IL-10* в периферической крови больных может быть рассмотрено в качестве дополнительного метода выбора объема оперативного пособия при ДГПЖ. Десятикратное и более снижение уровня мРНК *IL-10* в крови больных служит в 90% случаев показанием к проведению биопсии.

В-четвертых, определение в цельной крови больных РПЖ и ДГПЖ уровня мРНК *FOXP3* и мРНК *IL-10* с помощью ОТ-ПЦР может быть рекомендовано для применения в клинко-диагностических ПЦР-лабораториях медицинских учреждений с целью мониторинга состояния иммунной системы больных в предоперационный период.

#### **Замечания**

В работе отмечаются ошибки в тестовом формулировании терминов, однако они не влияют на результат 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», представленная 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, в которой на основании выполненных автором исследований осуществлено решение актуальных задач, имеющих важное значение для онкологии, лучевой терапии и иммунологии: на основании оценки уровня мРНК генов *FOXP3* и *IL-10* в крови и опухолевой ткани у пациентов с РПЖ и ДГПЖ с разными клиническими и патологоанатомическими факторами оценена диагностическая значимость этих иммуносупрессивных маркеров в предоперационном периоде для определения объема оперативного вмешательства.

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 научным специальностям: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 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, профессор  
профессор кафедры организации и  
управления в сфере обращения лекарственных  
средств Института профессионального образования  
Федерального государственного автономного  
образовательного учреждения  
высшего образования Первый Московский  
государственный медицинский университет  
имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)  
Министерства здравоохранения РФ

И.Г. Козлов

119991 г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова  
Минздрава России (Сеченовский Университет)  
Тел.: +7(499) 248-05-53; E-mail: rektorat@sechenov.ru

