

УТВЕРЖДАЮ

Директор

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»

Минздрава России

А.М. Беляев

20 23 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Диссертация «Изучение механизмов «уклонения» опухолевых клеток от иммунного надзора в контексте разработки современных методов активной специфической иммунотерапии» выполнена в научном отделе онкоиммунологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант – Балдуева Ирина Александровна, доктор медицинских наук, доцент, заведующий научным отделом онкоиммунологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В период подготовки диссертации соискатель Данилова Анна Борисовна являлась старшим научным сотрудником научного отдела онкоиммунологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В 1986 г. соискатель окончила Ленинградский ордена Ленина и ордена Трудового красного знамени государственный университет имени А.А. Жданова по специальности «Биология». После окончания университета работала лаборантом-исследователем в отделе клинической и экспериментальной онкоиммунологии НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова, с 1991 года была переведена на должность младшего научного сотрудника того же отдела. С 2001 по 2004 г.г. являлась научным сотрудником в отделении биотерапии и трансплантации

костного мозга, с 2004 г. старшим научным сотрудником в отделении трансплантации костного мозга и биотерапии ГУН НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова МЗ РФ. В 2011 г. переведена на должность старшего научного сотрудника в отдел терапевтической онкологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздравсоцразвития России. С 2014 г. и по настоящее время занимает должность старшего научного сотрудника научного отдела онкоиммунологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

В 1997 году в диссертационном совете, созданном при НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук на тему «Иммунохимический анализ фактора Виллебранда при различных экспериментальных воздействиях и у онкологических больных» по специальности 14.00.14 «Онкология».

По итогам обсуждения диссертации «Изучение механизмов «уклонения» опухолевых клеток от иммунного надзора в контексте разработки современных методов активной специфической иммунотерапии», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (биологические науки), 3.2.7. Иммунология (биологические науки), принято следующее заключение: диссертация является самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, имеющей элементы научной новизны, научно-практическое значение, в которой всесторонне освещаются проблемы иммунобиологии злокачественных опухолей и решается проблема поиска и практического применения новых биомаркеров, ассоциированных с иммуносупрессией, позволяющих прогнозировать эффективность противоопухолевой иммунотерапии.

Актуальность исследования. В настоящее время развивается представление, что именно биологические особенности опухоли определяют гетерогенность иммунологического ответа на опухолевые антигены, различную чувствительность опухолевых клеток к действию клеток-эффекторов, различия в интенсивности ингибирующего влияния опухоли на иммунокомпетентные клетки, и, как следствие, различную чувствительность к иммунотерапии, химиотерапии, лучевой терапии. Концепция «иммунного редактирования опухоли» («cancer immunoediting»), динамического процесса, отражающего взаимоотношения опухоли и иммунной системы, предполагает, что в результате иммунного контроля выживают лишь те опухолевые клетки, которым удастся приобрести механизмы устойчивости, позволяющие «избегать» воздействия клеток иммунной системы. Активная специфическая иммунотерапия развивается параллельно с развитием теории о механизмах иммунного контроля, толерантности опухоли к воздействиям иммунной системы как феномена «уклонения», обеспечивающего ее прогрессию.

В некотором смысле опухоль можно рассматривать как некую многокомпонентную «экосистему», в которой малигнизированные клетки оптимизируют ресурсы микроокружения для создания наилучших условий их пролиферации.

Более детальное понимание механизмов «уклонения» от воздействия иммунной системы, реализуемых злокачественными клетками во взаимодействии с опухолевым микроокружением, имеет большое значение для разработки критериев отбора пациентов, которым показана активная специфическая иммунотерапия, для развития методологии создания клеточных противоопухолевых вакцин, обладающих достаточной клинической и иммунологической эффективностью, а также для совершенствования и создания новых методов иммунотерапии злокачественных новообразований.

В контексте существующих данных совершенствование и разработка иммунотерапевтических подходов должна базироваться на использовании в доклинических исследованиях клеточных моделей, максимально приближенных к реальной клинической ситуации. Для эффективных исследований *in vitro* необходимо создание и развитие банков биологических образцов онкологических больных, в том числе коллекций культур клеток злокачественных новообразований, охарактеризованных с использованием современных методов исследований на клеточном и субклеточном уровне. Клеточное моделирование может стать основой для выявления предиктивных и прогностических факторов, позволяющих предсказать течение болезни и выбрать персонализированную терапию, оптимальную для конкретных пациентов.

Это определяет необходимость дальнейшего сравнительного изучения свойств клеток злокачественных новообразований различного гистогенеза с использованием методов культивирования *in vitro*, позволяющих оценивать реализацию феномена «уклонения» малигнизированных клеток от воздействия клеток иммунной системы и выявлять факторы, препятствующие развитию полноценного противоопухолевого иммунного ответа.

Личный вклад соискателя. Автором выполнен анализ отечественный и зарубежной литературы, проведено планирование исследования и разработан его дизайн. Выполнены работы по выделению, получению и культивированию клеток солидных опухолей, их характеристике, индентификации опухолеассоциированных антигенов, выявлению иммуносупрессивных факторов. Автор также самостоятельно разработал 2D- и 3D-клеточные модели, позволяющие изучать миграционные и инвазивные свойства опухолевых клеток, подвижность антигенпрезентирующих клеток, цитотоксические свойства специфически

активированных ЦТЛ. С непосредственным участием автора проводилось исследование с помощью мультиплексного анализа и проточной цитофлюорометрии, был осуществлен статистический анализ полученных результатов исследований. Все полученные результаты были самостоятельно подготовлены для публикаций и представления на различных научно-практических мероприятиях.

Степень достоверности результатов исследований. Значительный объем данных (в исследовании использован биологический материал 826 пациентов со злокачественными новообразованиями), длительный период наблюдения, применение адекватных методов исследования, публикация материалов в реферируемых изданиях определяет достоверность и обоснованность полученных результатов. Реагенты, расходные материалы, приборы, использованные в работе, являются сертифицированными продуктами отечественных и зарубежных компаний. Оценка достоверности результатов проведена с использованием соответствующих методов статистической обработки данных.

Научная новизна исследования. Автором создана уникальная коллекция охарактеризованных индивидуальных клеточных линий меланомы кожи (МК), сарком мягких тканей и остеогенных сарком (СМТ/ОС) и опухолей эпителиального происхождения (ЭО), которые могут быть использованы в качестве экспериментальных моделей в доклинических исследованиях. Впервые обнаружено сходство изменений антигенного фенотипа клеток МК, СМТ/ОС, ЭО в процессе длительного культивирования с наблюдаемыми в реальной клинической практике.

Автором выявлена способность культивируемых клеток солидных опухолей синтезировать и секретировать в окружающую среду широкий спектр ИСФ, которая становится более выраженной при длительном культивировании. Обнаружено, что трехмерная пространственная организация клеточной модели *in vitro* способствует усилению секреторных функций культивируемых опухолевых клеток, связанных с формированием иммуносупрессивного микроокружения. Установленное сходство профиля экспрессии раково-тестикулярных генов (РТГ) в клетках солидных опухолей разного гистогенеза позволило Даниловой А.Б. использовать культивируемые клетки МК как источник раково-тестикулярных антигенов (РТА) в клеточной иммунотерапии и создать новый универсальный клеточный продукт для нагрузки и активации ДК *in vitro* (патент № 2714208 от 13.02.2020).

Также автором были созданы и апробированы новые клеточные модели, позволяющие оценить миграционный и инвазивный потенциал клеток солидных

опухолей, их воздействие на активность антиген-презентирующих клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ), новизна и оригинальность которых подтверждается патентами №№ 2395573 и 2395571 от 27.07.2010, № 2642265 от 24.01.2018, №№ 2650757 и 2650759 от 17.04.2018, №№ 2673729 и 2675541 от 22.11.2018, №№ 2742244 и 2742245 от 04.02.2021, № 2722867 от 04.06.2020, № 2740800 от 21.01.2021, № 2779948 от 15.09.2022.

В процессе исследований автором была создана клеточная модель, позволяющая визуализировать процесс киллинга и выживаемости клеток солидных опухолей после взаимодействия с ЦТЛ *in vitro*, проводить количественный и качественный анализ эффективности этого взаимодействия, что может внести существенный вклад для предварительной оценки оправданности применения тех или иных подходов при создании новых противоопухолевых вакцин.

Даниловой А.Б. обнаружена высокая предиктивная и прогностическая ценность данных о продукции культивируемыми опухолевыми клетками ИСФ для клеточной иммунотерапии, что позволяет их использовать в качестве прогностических и предиктивных факторов, которые могут применяться при планировании лекарственного лечения.

Научно-практическая значимость. Созданная Даниловой А.Б. коллекция охарактеризованных клеточных культур солидных опухолей стала неотъемлемой частью Банка биологических образцов однотипно пролеченных больных ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, существование которого значительно расширяет возможности проведения доклинических исследований. Получены свидетельства интеллектуальной собственности на создание и применение клеточных линий опухолей различного гистогенеза.

Обнаруженные общие закономерности эволюции антигенного профиля и метаболических особенностей клеток солидных опухолей в процессе длительного культивирования, зависимость секреторных свойств малигнизированных клеток от пространственной организации модели позволяют более адекватно подходить к вопросу клеточного моделирования с целью создания условий, максимально приближенных к реальной клинической ситуации.

Полученные Даниловой А.Б. данные о сходстве профиля экспрессии РТГ клетками различных солидных опухолей позволили разработать клеточные модели, с помощью которых была показана принципиальная возможность универсального использования лизатов культивируемых клеток МК для нагрузки и активации ДК: создан, запатентован и внедрен в клиническую практику новый универсальный клеточный продукт для активации ДК в контексте приготовления аутологичных ДК-вакцин.

Изученная автором взаимосвязь экспрессии генов *PRAME*, *PASD1*, *SSX1* и продукции спектра ИСФ, таких как IL6, IL8, IL10, TGFβ1, MICA, VEGF с инвазивным потенциалом опухолевых клеток и реализацией феномена «ускользания» от воздействия клеток-эффекторов позволяет рассматривать эти факторы как новые мишени для терапевтических технологий, имеющих целью воздействовать на метастатическую болезнь.

Обнаруженная прогностическая и предиктивная значимость продукции ИСФ культивируемыми опухолевыми клетками пациентов позволяет использовать установленные закономерности как критерий выбора способа клеточной иммунотерапии для пациентов со злокачественными новообразованиями.

Внедрение результатов исследования. Работа проведена в соответствии с планом основных научно-исследовательских направлений отдела онкоиммунологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Результаты работы были внедрены в научно-практическую деятельность научного отдела онкоиммунологии и в клиническую практику ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (акт внедрения от 22.03.2023); в научно-практическую деятельность лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук (акт внедрения от 05.03.2023).

Соответствие содержания исследования научным специальностям. Основные результаты работы, научные положения и выводы, описанные в диссертационной работе, соответствуют п. 2 (исследования по изучению этиологии и патогенеза злокачественных опухолей, основанные на достижениях ряда естественных наук (генетики, молекулярной биологии, морфологии, иммунологии, биохимии и др.) паспорта специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (биологические науки) и п. 3 (изучение молекулярных и клеточных основ противобактериальной, противовирусной, противоопухолевой, противогрибковой, противопаразитарной иммунной защиты) паспорта специальности 3.2.7. Иммунология (биологические науки).

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем. Основное содержание работы изложено в 75 печатных работах, из них 29 статей в журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора биологических наук, из которых 27 — в изданиях международной

реферативной базы данных и системы цитирования. Получено 13 патентов на изобретение РФ, два свидетельства о регистрации баз данных. Подготовлено одно учебное пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. В диссертации соискателя отсутствуют заимствования материалов или отдельных результатов без ссылок на автора или источник заимствования.

Список основных научных работ соискателя учёной степени, в которых опубликованы результаты диссертационной работы:

1. Оптимизация метода приготовления вакцин на основе аутологичных генетически модифицированных опухолевых клеток для лечения больных диссеминированной меланомой кожи / А.О. Данилов, С.С. Ларин, А.Б. Данилова, В.М. Моисеенко, И.А. Балдуева, С.Л. Киселев, А.С. Барчук, В.В. Анисимов, Г.И. Гафтон, В.А. Кочнев, К.П. Хансон // Российский биотерапевтический журнал. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 47–52.

2. Усовершенствование метода приготовления аутологичных модифицированных противоопухолевых вакцин для активной специфической иммунотерапии больных с диссеминированными солидными опухолями / А.О. Данилов, С.С. Ларин, А.Б. Данилова, В.М. Моисеенко, И.А. Балдуева, С.Л. Киселёв, Е.А. Туркевич, А.С. Барчук, В.В. Анисимов, Г.И. Гафтон, В.А. Кочнев, К.П. Хансон // Вопросы онкологии. – 2004. – Т. 50, № 2. – С. 219–227.

3. I–II фаза клинической оценки эффективности генотерапии на основе аутологичных опухолевых клеток, модифицированных геном tag7 у больных с диссеминированными солидными опухолями / Моисеенко В.М., Данилов А.О., Балдуева И.А., Данилова А.Б., Тюкавина Н.В., Ларин С.С., Киселев С.Л., Орлова Р.В., Семенова А.И., Туркевич Е.А., Щекина Л.А., Анисимов В.В., Гафтон Г.И., Кочнев В.А., Барчук А.С., Канаев С.В., Хансон К.П., Георгиев Г.П. // Вопросы онкологии. – 2004. – Т. 50, № 3. – С. 293–303.

4. Генотерапия больных диссеминированной меланомой кожи и метастатическим раком почки с помощью аутологичных опухолевых клеток, модифицированных геном tag7 / В.М. Моисеенко, И.А. Балдуева, А.Б. Данилова, А.О. Данилов, Н.В. Тюкавина, С.С. Ларин, С.Л. Киселёв С.Л., Р.В. Орлова, В.В. Анисимов, А.И. Семенова, Л.А. Щекина, Г.И. Гафтон, В.А. Кочнев, А.С. Барчук, С.В. Канаев, К.П. Хансон, Г.П. Георгиев // Сибирский онкологический журнал. – 2004. – Т. 2–3, № 10–11. – С. 55–65.

5. Phase I/II Trial of Gene Therapy with the Autologous Tumor Cells Modified with the tag7/PGRP-S Gene in Patients with the Disseminated Solid

Tumors / V.M. Moiseyenko, A.O. Danilov, A.B. Danilova, I.A. Baldueva, N.V. Tyukavina, S.S. Larin, S.L. Kiselev, R.V. Orlova, V.V. Anisimov, A.I. Semenova, L.A. Shchekina, G.L. Gafton, V.A. Kochnev, A.S. Barchuk, S.V. Kanaev, K.P. Hanson, G.P. Georgiev // Ann. Oncol. – 2005. – Vol. 16, № 1. – P. 162–168. – doi: 10.1093/annonc/mdi028.

6. Данилова, А.Б. Возможности активной специфической иммунотерапии на основе аллогенных вакцин для лечения злокачественных новообразований / А.Б. Данилова, В.М. Моисеенко, Н.В. Тюкавина // Вопросы онкологии. – 2006. – Т. 52, № 3. – С. 258–266.

7. Cell technologies in immunotherapy of cancer / V. Moiseyenko, E. Imyanitov, A. Danilova, A. Danilov, I. Baldueva // Adv. Exp. Med. Biol. – 2007. – Vol. 601. – P. 387–393. – doi: 10.1007/978-0-387-72005-0_42.

8. Иммуноцитохимическое изучение экспрессии антигенов клетками меланомы кожи, культивируемыми для приготовления вакцины / В.М. Моисеенко, А.Б. Данилова, А.О. Данилов, Е.А. Туркевич, И.А. Балдуева, Д.Е. Мацко // Вопросы онкологии. – 2008. – Т. 54, № 3. – С. 303–314.

9. Иммунохимический анализ продукции МІСА опухолевыми клетками *in vitro* и *in vivo* в контексте создания и применения противоопухолевых вакцин / А.Б. Данилова, А.О. Данилов, О.Л. Фахрутдинова, И.А. Балдуева, В.М. Моисеенко // Вопросы онкологии. – 2010. – Т. 56, № 5. – С. 576–582.

10. Лабораторная оценка TGFβ₁, интерлейкина 10, VGEF *in vitro* и *in vivo* у больных солидными опухолями / А.Б. Данилова, А.О. Данилов, О.Л. Фахрутдинова, И.А. Балдуева, В.М. Моисеенко // Вопросы онкологии. – 2011. – Т. 57, № 6. – С. 759–766.

11. Гетерогенность хромосомных аномалий в культивируемых клетках меланомы кожи человека / С.Н. Колюбаева, А.Б. Данилова, И.А. Балдуева, О.Р. Краснова, Н.А. Викторова, А.В. Киссель, А.А. Титова // Вопр. онкол. – 2014. – Т. 60, № 5. – С. 596–601.

12. Оценка пролиферативной активности культивируемых клеток солидных опухолей на основе долговременной фазово-контрастной микроскопии Cell-IQ / А.Б. Данилова, Е.В. Воробейчиков, И.А. Балдуева, Т.Л. Нехаева // Вопросы онкологии. – 2014. – Т. 60, № 5. – С. 590–595.

13. Данилова, А.Б. Исследование продукции факторов ангиогенеза клетками солидных опухолей человека, культивируемых для приготовления противоопухолевых вакцин / Данилова А.Б., Балдуева И.А., Нехаева Т.Л. // Вопросы онкологии. – 2014 – Т. 60, № 6. – С. 728–735.

14. Моделирование воздействия химиотерапевтических агентов на

первичные культуры метастатических сарком мягких тканей в автоматизированной аналитической системе CELL-IQ / И.А. Балдуева, А.В. Новик, Г.И. Гафтон, А.Б. Данилова, Т.Л. Нехаева, Н.П. Пипиа, Ю.И. Комаров, Т.А. Евдокимова // Вопросы онкологии. – 2016. – Т. 62, № 2. – С. 340–350.

15. Данилова, А.Б. Нейтрофилы как компонент опухолевого микроокружения / А.Б. Данилова, И.А. Балдуева // Вопросы онкологии. – 2016. – Т. 62, № 1. – С. 35–44.

16. Primary cultures of human colon cancer as a model to study cancer stem cells / S. Koshkin, A. Danilova, G. Raskin, N. Petrov, O. Bajenova, S.J. O'Brien, A. Tomilin, E. Tolkunova // Tumor Biol. – 2016. – Vol. 37, № 9. – P. 12833-12842. - doi: 10.1007/s13277-016-5214-8.

17. Данилова, А.Б. Иммуноterapia на основе дендритных клеток в лечении рака мочевого пузыря / Ильницкая А.С., Данилова А.Б., Балдуева И.А. // Успехи молекулярной онкологии. – 2018. – Т. 5, № 2. – С. 16–23. - doi: 10.17650/2313-805X-2018-5-2-16-23.

18. Danilova, A.B. Study of dendritic cell migration using Cell-IQ analysis system / T.L. Nekhaeva, A.B. Danilova, I.A. Baldueva // Siberian Journal of Oncology. – 2018. – Vol. 17, № 4. – P. 14–23. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-4-14-23.

19. Данилова, А.Б. Создание трёхмерных клеточных моделей для решения практических и теоретических проблем современной онкологии / Е.А. Просекина, А.Б. Данилова, Т.Л. Нехаева, И.А. Балдуева // Вопросы онкологии. – 2019. – Т. 65, № 5. – С. 629–637.

20. Cancer/testis antigens expression during cultivation of melanoma and soft tissue sarcoma cells / A. Danilova, V. Misyurin, A. Novik, D. Girdyuk, N.vdonkina, T. Nekhaeva, N. Emelyanova, N. Pipia, A. Misyurin, I. Baldueva // Clinical Sarcoma Research. – 2020. – Vol. 10, № 3. – doi: 10.1186/s13569-020-0125-2.

21. Получение и характеристика новых клеточных линий сарком мягких тканей и остеогенных сарком для трансляционных исследований / Н.А. Авдонкина, А.Б. Данилова, В.А. Мисюрин, Е. А. Просекина, Н.В. Емельянова, Т.Л. Нехаева, О.В. Скачкова, А.В. Новик, Н.П. Пипиа, Г.И. Гафтон, Е.В. Левченко, А.М. Беляев, И.А. Балдуева // Гены & Клетки. – 2020. – Т. XV, № 3. – С. 92–107. – doi: 10.23868/202011014.

22. Сравнительный анализ миграционной активности и инвазивного потенциала культивируемых клеток солидных опухолей человека / А.Б. Данилова, Т.Л. Нехаева, В.А. Мисюрин, Н.А. Авдонкина, Н.В. Емельянова, И.А. Балдуева // Сибирский онкологический журнал. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 64–77. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-3-64-77.

23. Biological features of tissue and bone sarcomas investigated using an in vitro model of clonal selection / N.A. Avdonkina, A.B. Danilova, V.A. Misyurin, E.A. Prosekina, D.V. Girdyuk, N.V. Emelyanova, T.L. Nekhaeva, G.I. Gafton, I.A. Baldueva // Pathology – Research and Practice. – 2020. – doi: 10.1016/j.prp.2020.153214.

24. Влияние циркадных ритмов на пролиферацию и химиорезистентность культивируемых клеток солидных опухолей / А.Б. Данилова, Н.А. Авдонкина, Е.А. Губарева, И.А. Балдуева, А.Ю. Зозуля, Г.С. Киреева // Вопросы онкологии. – 2020. – Т. 66, № 5. – С. 563–571.

25. Разработка и характеристика трехмерных клеточных моделей солидных опухолей для индивидуализации лечения онкологических больных / А.Б. Данилова, Т.Л. Нехаева, Н.А. Ефремова, М.А. Майдин, Е.И. Федорос, И.А. Балдуева // Сибирский онкологический журнал. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 58–74. - doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-5-58-74.

26. Оценка эффективности использования тумороидов для индивидуального подбора лекарственной терапии солидных опухолей / А.Б. Данилова, Т.Л. Нехаева, Н.А. Ефремова, А.В. Новик, А.Ю. Зозуля, Г.И. Гафтон, И.А. Балдуева // Вопросы онкологии – 2021. – Т. 67, № 6. – С. 815–828. – doi: 10.37469/0507-3758-2021-67-6-815-828.

27. Clinical and immunological characteristics of sarcomas patients with clonogenic tumors / N.A. Avdonkina, A.B. Danilova, T.L. Nekhaeva, E.A. Prosekina, N.V. Emelyanova, A.V. Novik, D.V. Girdyuk, G.L. Gafton, I.A. Baldueva // Immunobiology. – 2021. – Vol. 226, № 4. – Abstr. 152094. – doi: 10.1016/j.imbio.2021.152094.

28. Significant difference in response of malignant tumor cells of individual patients to photodynamic treatment as revealed by digital holographic microscopy / A.A. Zhikhoreva, A.V. Belashov, A.B. Danilova, N.A. Avdonkina, I.A. Baldueva, M.L. Gelfond, T.L. Nekhaeva, I.V. Semenova, O.S. Vasyutinskii // J. Photochem. Photobiol. B. – 2021. – Vol. 221. – P 112235. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2021.112235>.

29. Evolution of the solid human tumor cells properties in various experimental systems in vitro / A.B. Danilova, N.A. Efremova, A.A. Murashkina, T.L. Nekhaeva, M.A. Maydin, E.S. Artemyeva, A.S. Artemyeva, I.A. Baldueva // Journal of Hematology and Oncology Research. – 2022. – Vol. 4, № 2. – P. 9–29. – doi: 10.14302/issn.2372-6601.jhor-22-4061.

30. Данилова, А.Б. Роль факторов иммуносупрессии в прогнозе эффективности клеточной иммунотерапии у больных солидными опухолями / А.Б. Данилова, А.В. Новик, Т.Л. Нехаева, И.А. Балдуева // Эффективная

Патенты на изобретения и свидетельства о регистрации программ для ЭВМ и баз данных, полученные по теме диссертации:

1. Патент № 2642265 С1 Российская Федерация, МПК С12N 5/00. Применение клеточной линии меланомы кожи человека 369 ADMEL: № 2017119304: заявл. 01.06.2017: опубл. 24.01.2018, Бюл. № 3 / И.А. Балдуева, А.Б. Данилова, Т.Л. Нехаева, А.М. Беляев; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.
2. Патент № 2650757 С1 Российская Федерация, МПК С12N 5/09. Клеточная линия колоректального рака человека 485 colo can: № 2017126919: заявл. 26.07.2017: опубл. 17.04.2018, Бюл. № 11 / И.А. Балдуева, А.Б. Данилова, Т.Л. Нехаева, А.М. Беляев; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.
3. Патент № 2650759 С1 Российская Федерация, МПК С12N 5/09. Клеточная линия рака яичника человека 533 OOS: № 2017126922: заявл. 26.07.2017: опубл. 17.04.2018, Бюл. № 11 / И.А. Балдуева, А.Б. Данилова, Т.Л. Нехаева, А.М. Беляев; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.
4. Патент № 2673729 С1 Российская Федерация, МПК С12N 5/00. Применение клеточной линии рака почки человека RC291C: № 2018111913: заявл. 02.04.2018: опубл. 29.11.2018, Бюл. №34 / И.А. Балдуева, А.Б. Данилова, Т.Л. Нехаева, А.М. Беляев; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.
5. Патент № 2675541 С1 Российская Федерация, МПК С12N 5/00. Применение клеточной линии меланомы кожи человека 388mel: № 2018109807: заявл. 20.03.2018: опубл. 20.12.2018, Бюл. №35/ И.А. Балдуева, А.Б. Данилова, Т.Л. Нехаева, А.М. Беляев; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр

онкологии имени Н.Н. Петрова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

6. Патент № 2714208 С1 Российская Федерация, МПК С12N 5/0784, С12N 5/09, А61К 35/15, А61Р 35/00. Клеточный продукт для нагрузки и активации дендритных клеток человека: № 2019106338: заявл. 05.03.2019: опубл. 13.02.2020, Бюл. №5/ И.А. Балдуева, А.Б. Данилова, Т.Л. Нехаева, Н.А. Авдонкина, Н.В. Емельянова, А.М. Беляев; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.
7. Патент № 2722867 С1 Российская Федерация, МПК А61К 35/12. Клеточная линия остеогенной саркомы человека 793 OsSar RVV: № 2019142297: заявл. 16.12.2019: опубл. 04.06.2020, Бюл. №16 / И.А. Балдуева, А.Б. Данилова, Н.А. Авдонкина, Т.Л. Нехаева, А.М. Беляев; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.
8. Патент № 2733230 С1 Российская Федерация, МПК А61К 35/00, С12N 5/09. Клеточная линия рака мочевого пузыря человека 198 ViCan RLA: № 2019142296: заявл. 16.12.2019: опубл. 30.09.2020, Бюл. №28 / И.А. Балдуева, А.Б. Данилова, Н.А. Авдонкина, Т.Л. Нехаева, А.М. Беляев; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.
9. Патент № 2737248 С1 Российская Федерация, МПК С12N 5/07. Клеточная линия эмбриональной рабдомиосаркомы человека 862 RMSar KDD: № 2020116100: заявл. 28.04.2020: опубл. 26.11.2020, Бюл. №33 / И.А. Балдуева, А.Б. Данилова, Н.А. Авдонкина, Т.Л. Нехаева, Г.И. Гафтон, А.М. Беляев; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.
10. Патент № 2742245 С1 Российская Федерация, МПК С12N 5/00, С12N 5/09. Клеточная линия рака мочевого пузыря человека 398 ViCan KAE: № 2020117939: заявл. 20.05.2020: опубл. 04.02.2021, Бюл. №4 / И.А. Балдуева, А.Б. Данилова, Н.А. Авдонкина, Т.Л. Нехаева, А.М. Беляев; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.
11. Патент № 2742244 С1 Российская Федерация, МПК С12N 5/00, С12N 5/09.

- Клеточная линия рака мочевого пузыря человека 587 ВІСап TVV: № 2020117938: заявл. 20.05.2020: опубл. 04.02.2021, Бюл. №4 / И.А. Балдуева, А.Б. Данилова, Н.А. Авдонкина, Т.Л. Нехаева, А.М. Беляев; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.
12. Патент № 2740800 С1 Российская Федерация, МПК С12N 15/07. Клеточная линия синовиальной саркомы человека 716 SS MNV: № 2020116101: заявл. 28.04.2020: опубл. 21.01.2021, Бюл. №3 / И.А. Балдуева, А.Б. Данилова, Н.А. Авдонкина, Т.Л. Нехаева, А.М. Беляев; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.
13. Патент № 2779948 С1 Российская Федерация, МПК С12N 5/09. Клеточная линия рака мочевого пузыря человека 190 ВІСап КАG: № 2021135759: заявл. 03.12.2021: опубл. 15.09.2022, Бюл. №26/ И.А. Балдуева, А.Б. Данилова, Н.А. Авдонкина, Т.Л. Нехаева, А.М. Беляев; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.
14. Свидетельство о государственной регистрации баз данных № 2019622484 Российская Федерация. База данных больных, биологических образцов и научных данных (ББОНД): 2019622377: заявл. 10.12.2019: опубл. 26.12.2019 / А.В. Новик, И.А. Балдуева, А.Б. Данилова, Т.Л. Нехаева, Н.П. Пипиа, Е.М. Анохина; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
15. Свидетельство о государственной регистрации баз данных № 2020621416 Российская Федерация. База данных больных, биологических образцов и научных данных (ББОНД) версия 2: 20200620914: заявл. 15.06.2020: опубл. 13.08.2020 / А.В. Новик, И.А. Балдуева, С.А. Проценко, А.И. Семенова, Г.М. Телетаева, Д.Х. Латипова, Е.М. Анохина, А.П. Оганесян, Д.О. Юрлов, М.И. Служев, Ю.В. Семилетова, Д.В. Гирдюк, Г.И. Гафтон, А.К. Носов, А.Б. Данилова, Т.Л. Нехаева, Н.П. Пипиа, А.Ю. Зозуля, Н.А. Авдонкина, М.Л. Блохина, Е.Н. Имянитов, А.С. Артемьева, В.И. Новик, Т.Ю. Семиглазова; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Учебные пособия:

Дендритноклеточные вакцины в иммунотерапии больных солидными опухолями: уч. пособие для врачей и обучающихся в системе высшего и доп. проф. обр. / И.А. Балдуева, Т.Л. Нехаева, С.А. Проценко, А.В. Новик, А.Б. Данилова, Н.А. Авдонкина, Н.П. Пипиа, А.Ю. Зозуля, Н.В. Емельянова, А.И. Кузнецова, М.Л. Блохина, Е.А. Просекина, О.В. Скачкова, Д.В. Гирдюк, Е.М. Анохина, А.И. Семенова, Д.Х. Латипова, Г.М. Телетаева, С.А. Кулева, В.Ф. Семиглазов, С.Н. Новиков, М.В. Рогачев, А.М. Беляев. – СПб.: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2020. – 128 с.

Представленные соискателем сведения об опубликованных ей работах достоверны, отражают в полном объёме результаты диссертационного исследования, соответствуют требованиям к публикации основных научных результатов диссертации, соответствуют требованиям Положения ВАК о порядке присуждения учёных степеней.

Заключение

Диссертация Даниловой Анны Борисовны «Изучение механизмов «уклонения» опухолевых клеток от иммунного надзора в контексте разработки современных методов активной специфической иммунотерапии» рекомендуется к защите на соискание учёной степени доктора биологических наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (биологические науки), 3.2.7. – Иммунология (биологические науки). Заключение принято на заседании научного отдела онкоиммунологии.

Присутствовали на заседании 32 чел.

Результаты голосования: «за» - 32 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет.

Протокол № 22 от «13» апреля 2023 г.

Заведующий научным
отделением общей онкологии
и урологии ФГБУ «НМИЦ
онкологии им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России,
доктор медицинских наук



Г.И. Гафтон