

УТВЕРЖДАЮ:

Директор Федерального государственного
бюджетного научного учреждения

«Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук»
доктор биологических наук, профессор,
академик РАН



Степанов В.А.

2023 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

**Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук» о научно-практической значимости диссертационной
работы Чулковой Светланы Васильевны на тему «Особенности эффекторных
звеньев иммунопоза при опухолях женской репродуктивной системы»
представленной к официальной защите на соискание ученой степени доктора
медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия
(медицинские науки)**

Актуальность диссертационной работы

Опухоли женской репродуктивной системы являются одной из главных проблем современной онкологии, прочно удерживая лидирующие позиции в заболеваемости и смертности среди женского населения. Следует констатировать, что вопреки прогрессу в области диагностики рака, немалое количество случаев выявляется на распространенных стадиях опухоли, что обуславливает низкую эффективность лечения и раннее прогрессирование злокачественного процесса. В последние десятилетия внимание научной общественности приковано к изучению молекулярно-биологических особенностей клеток рака, что позволяет, учитывая свойства опухоли, прогнозировать ее течение и выбирать оптимальную стратегию лечения.

Неотъемлемой составляющей в этой парадигме являются исследования противоопухолевого иммунного ответа, которые выявили значимую роль как врожденного, так и приобретенного иммунитета в развитии и прогрессировании рака. Довольно хорошо изучено опухолевое микроокружение, которое представлено большим

разнообразием иммунных клеток, однако их прогностическое и клиническое значение недостаточно ясно и существует много противоречий и споров в этом вопросе. Одним из подобных неоднозначных вопросов является оценка различных субпопуляций эффекторных клеток в разных компонентах опухоли. На сегодняшний день специалистами по изучению инфильтрирующих опухоль лимфоцитов при раке молочной железы рекомендовано учитывать иммунные реакции опухоли в ее стромальном компоненте, тогда как в отношении паренхимы, инвазивного края опухоли данные еще только накапливаются. Следует отметить, что исследований при раке шейки матки, раке тела матки и раке яичников не так много, как при раке молочной железы. Однако необходимость исследований, направленных на характеристику иммунного окружения опухоли во взаимосвязи с ее клинико-морфологическими параметрами, очевидна и подтверждается выраженными успехами иммунотерапии злокачественных новообразований.

Важным и новым направлением в современной науке стало изучение костного мозга при солидных опухолях, что позволило приоткрыть завесу ранее неизвестных фактов об истинной распространенности опухолевого процесса, а также лимфоидных популяциях костного мозга, которые могут играть важную роль в сдерживании прогрессирования рака. Первые работы по изучению костного мозга появились довольно давно, но они преимущественно касались только опухолей гемопоэтической природы и сейчас стало ясно, что роль костного мозга в развитии и прогрессировании солидных опухолей недооценивалась. Так, например, сравнительно недавно в классификацию TNM рака молочной железы был введен дополнительный индекс, свидетельствующий о распространенности опухоли в костный мозг. Учеными немецкого научно-исследовательского центра рака обнаружено, что состав эффекторных популяций костного мозга у больных раком молочной железы и доноров имеет различия. Отечественными авторами выявлены особенности Т-клеточных популяций при рабдомиосаркомах у детей. Результаты этих работ являются веским основанием для детального изучения лимфопоэза в костном мозге, поскольку это может пролить свет на особенности противоопухолевого иммунного ответа при солидных опухолях и быть полезным как с фундаментальных, так и с практических позиций.

В этой связи актуальность диссертационного исследования Чулковой Светланы Васильевны, посвященной изучению взаимосвязи интратуморальных иммунных реакций и иммунофенотипа опухолей женской репродуктивной системы, а также иммунных реакций костного мозга не вызывает сомнений. Докторская диссертация, представленная к рассмотрению, вызывает значительный интерес и содержит современный взгляд на

проблему взаимосвязи иммунобиологических особенностей опухоли с иммунологической реактивностью организма как основы, определяющей клиническое течение заболевания и эффективность противоопухолевого лечения пациента.

Связь выполненной работы с планом соответствующих отраслей науки

Тема диссертационной работы Чулковой Светланы Васильевны выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Тема диссертационной работы на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия утверждена на заседании ученого совета НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации «14» сентября 2020 года, протокол № 5. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В диссертационной работе автором впервые выполнено комплексное иммуноморфологическое исследование опухолей женской репродуктивной системы (рака молочной железы, рака шейки матки, рака тела матки, рака яичников). Проанализированы взаимосвязи антигенной структуры опухолей (молекулы главного комплекса гистосовместимости, молекулы апоптоза и адгезии, молекулы гена множественной лекарственной устойчивости, трансферриновые рецепторы, муциноподобные белки) с морфологическими признаками опухолей и степенью их распространенности. Автором показана и обоснована связь иммунофенотипической архитектуры опухолей с местными иммунными реакциями. Впервые в России на обширном материале, включающем несколько нозологий, изучены морфологические (миелограммы) и иммунологические параметры костного мозга (цитотоксические клетки CD45+Perforin+, включая перфорин-содержащие CD4+клетки, TCR- $\gamma\delta$, эффекторные CD27+клетки памяти, регуляторные T-клетки CD4+CD25+, CD8+CD25+, CD5+B1-клетки). В ходе исследования установлены достоверные связи эффекторного звена иммунопопуляции с клиническими и морфологическим

характеристиками опухолей (стадия, лимфогенное регионарное метастазирование, гистологические виды, суррогатные подтипы, местные иммунные реакции в опухоли). Автором впервые выявлены корреляции костномозговых популяций лимфоцитов и интратуморальных лимфоидных популяций при раке молочной железы, что раскрывает новые фундаментальные вопросы иммуногенеза при солидных опухолях, в особенности, касающиеся клеток врожденного иммунитета. Совершенно новым фактом является взаимосвязь гемопоза с клинико-морфологическими параметрами опухолей, которая касается и гранулоцитарного, и эритроцитарного ростка костного мозга.

Диссертационная работа выполнена на высоком методологическом уровне. Автор применяет в своей работе современные и высокотехнологичные методы исследования, с использованием адекватных поставленным цели и задачам статистических программ проводит обработку и анализ данных, поэтому достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не подлежат сомнению.

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия. Направление исследований: пункт 2. Исследования на молекулярном, клеточном и органном уровнях этиологии и патогенеза злокачественных опухолей, основанные на современных достижениях ряда естественных наук (генетики, молекулярной биологии, морфологии, иммунологии, биохимии, биофизики и др.).

Значимость полученных результатов для науки и практики

В ходе диссертационного исследования выполнен сравнительный анализ эффекторных звеньев иммунопоза у больных опухолями женской репродуктивной системы, что позволило установить взаимосвязи местных иммунных реакций с иммунофенотипическими признаками опухолей при раке молочной железы, раке шейки и тела матки, а также раке яичников. Вместе с тем выявлены иммуноморфологические особенности костного мозга при изучаемых нозологиях. Полученные результаты расширяют и дополняют фундаментальные представления о биологии рака, детально описывают иммунологические механизмы взаимоотношения «опухоль-организм». Выделены иммунологические маркеры, ассоциированные с выраженностью иммунных реакций опухоли. Одними из таких маркером явились молекулы главного комплекса гистосовместимости, трансферриновые рецепторы. Не менее важным практическим вкладом является обоснование раздельного исследования интратуморальных иммунных реакций в строме и паренхиме опухолей. С научной и практической точки зрения существенным фактом, полученным в работе, является вовлечение В-клеточного

врожденного звена иммунитета в опухолевую прогрессию, что открывает возможности изучения, а при необходимости и восполнения дефицита врожденных пентамерных антител класса М, что может в дальнейшем вести к селективной элиминации клеток рака при минимальной остаточной болезни. Морфологические аспекты исследования костного мозга раскрывают особенности кроветворения при солидных опухолях. Выявленные нарушения гранулоцитопоза и эритроцитопоза могут служить основой для корректирующей терапии на фоне специального лечения с целью профилактики осложнений (анемий, гранулоцитопений) цитотоксической и таргетной терапии опухолей. Таким образом, научное и практическое значение полученных результатов в диссертационной работе Чулковой С.В. очевидно.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные в работе результаты могут быть внедрены в повседневной диагностической практике лабораторий клинической иммунологии и патоморфологии для диагностической детализации иммунофенотипа опухоли и характера интратуморальных иммунных реакций с целью персонализации лечебных подходов у больных с опухолями женской репродуктивной системы. Учет рекомендуется вести как в паренхиматозном, так в и стромальном компонентах опухолевой ткани. Экспрессия молекул главного комплекса гистосовместимости II класса (HLA-DR) может определяться иммуногистохимическим методом при раке молочной железы люминального подтипа с целью дифференцированного выбора лекарственной терапии. Результаты работы могут быть полезны для точного установления иммунного профиля опухоли в сложных случаях, а кроме того, для уточнения характера иммунных реакций костного мозга, что необходимо для определения тактики лечения с учетом индивидуальных иммунологических особенностей и последующей иммунокорректирующей или заместительной иммунотерапии (пентамерные антитела IgM, агонисты CD27, индукторы экспрессии HLA молекул. и др.) для повышения эффективности специального лечения, а также с целью его мониторинга. Кроме того, результаты работы могут быть включены в семинарские занятия, лекционные темы по персонализации лечебных и диагностических подходов у больных с опухолями женской репродуктивной системы, и таким образом использоваться для повышения уровня квалификации в образовательной деятельности кафедр онкологии и иммунологии.

Личный вклад автора

Автором лично разработан дизайн исследования и выполнен набор пациентов. При непосредственном участии Чулковой С.В. проводились иммуногистохимическое исследование первичной опухоли и иммунофенотипирование костного мозга. Автором сформирована база данных, выполнен их статистический анализ и интерпретация результатов, а также оформление диссертации и автореферата.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа Чулковой С.В. выполнена на высоком методическом уровне с использованием современных методов исследования и статистического анализа, с учетом принципов доказательной медицины, что определяет безусловную достоверность результатов. Работа включает 428 больных, комплексное обследование, включающее морфологическое и иммунологическое исследования костного мозга и опухолевой ткани. Диссертация построена традиционным образом, характеризуется внутренним единством, логичностью и соподчиненностью в поставленных задачах, что позволят четко и последовательно изучить все аспекты изучаемой проблемы. Диссертация изложена на 415 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, четырех глав полученных результатов, обсуждения, заключения и выводов. Работа иллюстрирована 230 таблицами и 91 рисунком. Объем литературы представлен 266 источниками зарубежных и отечественных авторов.

Обзор литературы содержит исчерпывающую информацию об исследованиях по изучаемой проблематике. Подробно раскрыты сведения об интратуморальных иммунных реакциях, об иммунофенотипе опухолей, рассмотрены дискуссионные моменты. Приведены работы по костному мозгу, которые подчеркивают актуальность и своевременность диссертационного исследования. Структура обзора, стиль, охват вопросов исследования свидетельствуют о высоком уровне профессионализма и полной погруженности диссертанта в работу. Методы исследования описаны подробно и понятно, вполне воспроизводимы для последующих научных изысканий. В главах, посвященных результатам исследования, автор последовательно выполнил сопоставление иммунологических параметров опухолей каждой нозологии с их клиническими и морфологическими характеристиками. Анализ проведен довольно скрупулезно. Выраженное внимание уделяется методам и критериям оценки характера интратуморальных реакций. Учитывая расхождение в мнениях о данной проблеме в научном мире, автор обоснованно расставляет приоритеты в оценке иммунных реакции как в стромальном, так и в паренхиматозном компоненте опухоли. Обнаружение значимой

роли молекул главного комплекса гистосовместимости II класса во взаимосвязи с интрамуральными реакциями имеет большой практический интерес, поскольку может являться основанием для стратификации больных с целью проведения иммунотерапии. Разработанные автором морфологическое и иммунологическое исследования костного мозга при солидных опухолях представлены в соответствующих каждой нозологии главах, где подробно освещены особенности иммунных реакций в костном мозге, а также выявлены особенности эритро- и гранулоцитопоза. Автору удалось убедительно показать, что повышение уровня терминальных форм эритробластической дифференцировки наравне с уменьшением доли миелоидных предшественников требует большого внимания клиницистов с целью обеспечения поддерживающей терапии, поскольку, даже на ранних стадиях развития опухоли данные нарушения присутствуют. Отдельное внимание заслуживает глава, посвященная оценке эффекторных популяций лимфоцитов костного мозга, в которой описаны связи с гистологическим типом, дифференцировкой опухоли. Полученные результаты в последующем могут лечь в основу иммуноориентированных подходов терапии пациентов. Обсуждение дает критическую оценку полученных результатов с отсылкой к возможному практическому применению полученных данных, что базируется на уже имеющихся экспериментальных работах. Продемонстрированный автором новый комплексный подход в оценке иммунного профиля опухоли с учетом стремительно набирающей обороты иммунотерапии позволит на новом уровне получить полные и стойкие результаты в лечении больных опухолями женской репродуктивной системы. Заключение и выводы резюмируют результаты работы, построены четко и логично.

Материалы диссертационного исследования достаточно полно представлены в 15 опубликованных работах, из них 13 в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертационного исследования. Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы.

Замечания по диссертации

Принципиальных замечаний по существу диссертации, дизайну исследования, оформлению диссертации и автореферата Чулковой Светланы Васильевны нет.

Однако существует ряд вопросов и замечаний дискуссионного характера:

Прежде всего, возникает вопрос, с какой целью были объединены для исследования такие опухоли, как рак молочной железы, рак эндометрия, рак шейки матки и рак яичников, имеющие различную этиологию, патогенез, клиническое течение и

принципиально различные подходы к терапии. Более того, включенные в исследования пациентки при каждой нозологии характеризуются различной стадией опухолевого процесса, что создает практически не преодолимые трудности для какого-либо обоснованного сравнения полученных данных. Если целью изучения такого широкого спектра нозологических единиц было выявление каких-то общих закономерностей, характерных для опухолей женской репродуктивной сферы, то подобного обобщения автором сделано не было.

На наш взгляд, в данной работе отсутствует интегральная задача, которая определила бы вектор исследования и обозначила решаемую научную проблему. Например, такой задачей могло бы стать выявление типов иммунореактивности пациенток на основании иммунофенотипа опухоли, клеток иммунной системы в опухолевом микроокружении и костном мозге.

Многообразие и разрозненность данных приводят к слишком большому и неструктурированному количеству «Положений, выносимых на защиту». Кроме того, последнее положение не дописано.

Некоторые выводы, порой, не соответствуют структуре задач. В ряде случаев выводы формулируются без конкретной задачи (например, второе предложение 1-го вывода).

Практические рекомендации, на наш взгляд, следовало дополнить необходимостью использовать полученные результаты для профилактики иммуно- и миелотоксических эффектов назначаемой цитостатической и таргетной терапии злокачественных новообразований.

В диссертации имеются стилистические погрешности, которые не оказывают влияния на научную ценность проведенного исследования.

Заключение

Диссертационная работа Чулковой Светланы Васильевны на тему «Особенности эффекторных звеньев иммунопоэза при опухолях женской репродуктивной системы», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, которая содержит решение актуальной научной проблемы онкологии – определение иммунофенотипических особенностей опухолей женской репродуктивной системы во взаимосвязи с местными иммунными реакциями и иммунопоэзом в костном мозге.

По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертация Чулковой Светланы Васильевны соответствуют всем требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 г. №1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Отзыв обсужден и одобрен на совместной научно-практической конференции отделения гинекологии и лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии НИИ онкологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» «25» декабря 2023 года, протокол №116.

Заведующий отделением гинекологии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации
(14.01.12 – Онкология)

Коломиец Лариса Александровна

Ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», доктор медицинских наук
(14.01.12 – Онкология)

Стахеева Марина Николаевна

Подписи доктора медицинских наук, профессора Коломиец Ларисы Александровны и доктора медицинских наук Стахеевой Марины Николаевны

«ЗАВЕРЯЮ»:

Ученый секретарь
Томского НИМЦ,
кандидат биологических наук

26.12.2023



Хитринская Ирина Юрьевна

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ)
Адрес: 634050, г.Томск, ул. Набережная реки Ушайки, д.10; Тел.: +7(3822)51-10-39,
e-mail: onco@tnimc.ru; сайт: <http://tnimc.ru>