

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора биологических наук, профессора кафедры патологической анатомии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации Завалишиной Ларисы Эдуардовны на диссертационную работу Ковалевой Ольги Владимировны по теме «Взаимодействие микробиома и иммунокомпетентных клеток стромы в прогрессии опухолей», представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Актуальность темы диссертации

Представленное исследование посвящено крайне актуальной проблеме современной онкологии, а именно роли опухолевой стромы в патогенезе опухоли. В работе изучен механизм формирования фенотипа клеток воспалительного компонента опухолевой стромы и их взаимодействие с микробиологическим сообществом – микробиомом опухоли. Данное научное направление особенно активно развивается в последние годы, что связано с описанием микробиома различных органов, которые ранее считались стерильными и с изучением роли микробиома, как в канцерогенезе, так и в разработке новых подходов к терапии опухолей. Решение данной проблемы вносит значительный вклад в снижение смертности от социально значимых заболеваний онкологических заболеваний в Российской Федерации.

Основной компонент опухолевой стромы - макрофаги, ассоциированные с опухолью. Эти клетки, одним из свойств которых является реакция на патоген, представляют собой значимый диагностический и прогностический маркер для всех без исключения типов опухолей. Кроме того, фенотип макрофагов, ассоциированных с опухолью, может учитываться при назначении лечения опухолей, в частности ингибиторами контрольных точек иммунитета. Бактерии, входящие в состав опухолевой стромы, являются одним из важнейших факторов

влияющих на фенотип макрофагов, ассоциированных с опухолью.

Можно ожидать, что комплексное изучение опухолевой стромы позволит выявить перспективные молекулярные маркеры макрофагов, которые возможно использовать в качестве мишеней для разработки новых противоопухолевых препаратов, при этом особенности микробиома могут быть использованы для разработки комплиментарных диагностических тестов. Таким образом актуальность представленной работы О.В. Ковалевой “Взаимодействие микробиома и иммунокомпетентных клеток стромы в прогрессии опухолей” не вызывает сомнений.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации, обусловлена проведением исследований и их анализом в строгом соответствии с принципами научной работы. Выбор методов исследования полностью соответствует поставленным задачам. Полученные выводы соответствуют поставленным задачам, написаны корректно, точно и доказательно, представляют несомненный научный и значительный практический интерес. Все полученные результаты подробно обсуждены и сопоставлены с наиболее актуальной мировой научной литературой последних лет.

Научно-практическая значимость работы заключается в решении наиболее актуальных и важных проблем при выборе вариантов лекарственного лечения онкологических пациентов. С одной стороны разработанные в ходе исследования новые моноклональные антитела облегчают оценку экспрессии клинически значимых молекул, а с другой стороны описанные новые прогностические маркеры рака легкого и пищевода могут служить маркерами для иммунотерапии и давать важную дополнительную информацию и помощь в назначении лекарственных препаратов, в зависимости от активности опухолевого процесса. Следует особо отметить целесообразность и новизну выбранного автором подхода комплексного анализа микробиологической и клеточной составляющей опухолевой стромы, направленного на совершенствование процесса отбора пациентов для иммунотерапевтического лечения.

По материалам диссертации опубликовано 36 научных работ, из которых 15 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. В данных публикациях представлены фактические материалы и выводы диссертации, отражающие основные положения работы. Материалы диссертации представлены и обсуждены на 13 российских и международных научных конференциях. Полученные результаты внедрены в научную деятельность организации при выполнении НИР.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Полученные в диссертационной работе Ковалевой О. В. данные основаны на результатах комплексного анализа микробиома и опухолевой стромы по 15 маркерам методом иммуногистохимии образцов опухолей 100 пациентов с немелкоклеточным раком легкого и 48 пациентов с плоскоклеточным раком пищевода. Сбор, систематизация и анализ полученной информации полностью соответствовали современным требованиям, предъявляемым к подобного рода исследованиям. В рамках исследования применены современные инструменты статистического анализа. Математическая обработка данных осуществлялась с использованием профессиональных программных пакетов GraphPadPrizm 9.0.

Изучение роли микробиоты в формировании и поддержании системного и хронического воспаления, а также взаимосвязь состава микробиоты с ростом и прогрессией различных опухолей является важной задачей современной онкологии. В данной работе впервые проведено комплексное исследование, направленное на установление состава микробиома у пациентов с опухолями легких и пищевода, а также на выяснение взаимосвязи состава микробиома с фенотипом иммунокомпетентных клеток и его влияния на опухолевые клетки. Впервые показан механизм, при помощи которого клетки врожденного иммунитета (макрофаги) противовоспалительного фенотипа способствуют опухолевому росту, а не его прекращению, что в корне меняет ранее разрабатываемые стратегии и подходы к разработке новых лекарственных средств. Также в данном исследовании описаны новые прогностические маркеры солидных опухолей и разработаны антитела для их выявления. Впервые описана возможность одновременного использования исследования микробиологического

и клеточного компонентов стромы для эффективного прогнозирования течения заболевания.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению диссертации

Диссертационная работа Ковалевой Ольги Владимировна оформлена по классическому типу. Материалы диссертации представлены на 220 страницах машинописного текста и содержат 89 рисунков и 23 таблицы. Диссертация включает в себя оглавление, введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты, обсуждение, заключение, выводы, список сокращений и список литературы, включающий 389 источников.

Работа написана хорошим литературным языком, собственные результаты исследования подробно описаны и хорошо иллюстрированы наглядными таблицами и фотографиями. Введение содержит исчерпывающее обоснование актуальности исследования. Во Введении проведена оценка степени разработанности темы, сформулированы цель и задачи работы. Также изложена научная новизна и практическая значимость исследования. Положения, выносимые на защиту, полностью раскрывают суть проделанной работы.

В главе "Обзоре литературы", основанном на значительном количестве источников, автор создает полное представление о современном состоянии изучаемой проблемы и основных направлениях исследований в этой области. Обзор читается с большим интересом. Проведенный в данном разделе диссертации анализ литературных данных четко определяет имеющиеся на сегодняшний день достижения в исследовании этой проблемы и большие пробелы, которые сложны и требуют изучения.

В главе «Материалы и методы» автор подробно характеризует клинический материал, детально рассматривает процесс реализации и проведения исследования, приводит характеристику подробное описание всех методических приемов, использованных в работе, включая методы статистической обработки, что в последующем значительно облегчает восприятие большого количества полученных результатов.

Представленный в главе «Результаты» материал изложен четко и в логической последовательности согласно поставленным задачам. Полученные автором результаты исследования описаны очень подробно и разделены на две части, облегчающие понимание. Первая часть собственных исследований посвящена изучению таксономического состава микробиома и клеток воспалительного инфильтрата опухолевой стромы на клиническом материале и их клинической и прогностической значимости. Вторая часть исследования посвящена исследованию механизмов взаимодействия микробиома и иммунных клеток в процессе опухолевой прогрессии. Такой подход обеспечивает высокую степень доступности и значимости представленной информации.

Заключение содержит краткий и емкий обзор выполненных исследований и полученных результатов, сопоставление их результатами других исследований. Выводы сформулированы четко и полностью отражают цель и задачи исследования.

Замечаний принципиального характера к работе нет. Однако, было бы желательно рассмотреть вопрос и о других методах выявления резидентного опухолевого микробиома, помимо молекулярно-биологических (ПЦР и секвенирование), которые могут дополнительно подтвердить наличие жизнеспособных бактерий в опухоли.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат составлен в соответствии с существующими требованиями и в полной мере отражает содержание диссертации, ее научную новизну и практическую значимость.

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней №842 от 24.09.2013 (ред. от 21.04.2016, №335)

Диссертационная работа Ковалевой Ольги Владимировны на тему «Взаимодействие микробиома и иммунокомпетентных клеток стромы в прогрессии опухолей» является законченным трудом, в котором на основании

выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение научной проблемы, а именно определена роль взаимодействия стромальных клеток и микробиома опухоли в патогенезе онкологических заболеваний и при их лечении, имеющей важное значение для онкологии. По новизне, научной и практической ценности полученных результатов диссертация соответствует 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 ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Даю согласие на сбор, обработку, хранение и передачу персональных данных в диссертационный совет 21.1.032.01 (Д 001.017.01) созданного на базе на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Профессор кафедры патологической анатомии
ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России
доктор биологических наук,
(14.00.14– Онкология)

Завалишина Лариса Эдуардовна

06.09.2022г

Подпись д.б.н., Завалишиной Л. Э. **заверяю**

Ученый секретарь
ФГБОУ ДПО «РМАНПО»
Минздрава России, доктор медицинских наук,
профессор

Чеботарева Татьяна Александровна



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 21/1, стр. 1, тел. +7 (495) 680-05-99
<https://rmapo.ru>, E-mail: rmapo@rmapo.ru