

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Чулковой Светланы Васильевны на тему **«Особенности эффекторных звеньев иммунопоза при опухолях женской репродуктивной системы»**, представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Злокачественные опухоли женской репродуктивной системы (рак молочной железы, рак тела матки, рак шейки матки, рак яичников) остаются лидирующим в структуре онкологической заболеваемости у женщин. Изучение опухоли на молекулярно-генетическом уровне позволило выявить особые фенотипические признаки, которые характеризуют опухоль с новой стороны и, как оказалось, могут влиять на клиническое течение.

В этой связи целый пласт исследований в последнее десятилетие посвящен уточнению фенотипа опухолей, что становится в дальнейшем отправной точкой в выборе тактики лечения. Это прогресс стал возможен благодаря совершенствованию технологий методов лабораторных исследований, в числе которых методы иммунодиагностики опухолей. Предметом изучения в настоящее время являются первичная опухоль, ее иммунное микроокружение, а также системные иммунные реакции. Указанные выше данные свидетельствуют об актуальности диссертационной работы.

Целью исследования стало комплексное изучение интратуморальных иммунных реакций и иммунной системы костного мозга при опухолях женской репродуктивной системы и анализ их клинической значимости, на основании чего автором сформулированы 7 задач, которые отражены в автореферате.

В автореферате достаточно лаконично и структурно изложены материалы и методы исследования, включающие характеристику выборки больных по каждой нозологии, методики исследования, этапность и критерии оценки изучаемых параметров, программы статистической обработки материала.

Научная новизна и достоверность данных, полученных в ходе исследования вне сомнений.

Автором впервые выполнено масштабное (включено 428 больных) комплексное исследование иммунофенотипа, интратуморальных иммунных реакций в купе с оценкой иммунопоэза в костном мозге при опухолях женской репродуктивной системы. Применялись в параллели два метода, иммуногистохимический на криостатных срезах и проточно-цитометрический, что позволило определить преимущества каждого из них и обоснованно предложить к оценке иммунного окружения опухоли наиболее информативный - иммуногистохимический. На этом основании возможна четкая характеристика как паренхиматозного, так и стромального компонента опухоли, что влияет на выбор тактики лечения.

Автором показано, что различные виды опухолей имеют различающийся характер иммунных реакций, который может преобладать в строме и наоборот. Эти результаты легли в основу практических рекомендаций.

В автореферате последовательно описаны все этапы исследования, что отражено также в таблицах и рисунках, которые хорошо иллюстрируют результаты работы.

Отдельный интерес представляют исследования лимфоидных популяций костного мозга, которые впервые в мире выполнены в сопровождении подробного морфологического исследования костного мозга. Автором впервые выявлены корреляции между иммунологическими аспектами и клиническими/морфологическими параметрами опухолей (стадия, статус N, рецепторный статус, дифференцировка опухоли, суррогатный подтип), что позволяет утверждать, что изучение костного мозга при солидных опухолях должно проводиться более широко. В перспективе, это позволит не только понять отношения опухоль-иммунная система, но и таргетировано планировать иммуноориентированную терапию, целесообразность которой уже продемонстрирована при ряде опухолей. Поэтому результаты диссертационного исследования представляют не только научный, но и практический интерес.

Особо хотелось бы отметить, что автором проанализированы лабораторные данные в параллели с оценкой выживаемости, что свидетельствует о глубокой практической заинтересованности диссертанта.

Эти результаты абсолютно новые, и раскрывают большую значимость и перспективность иммунологических маркеров. Примером могут служить молекулы главного комплекса гистосовместимости, связь экспрессии которых с прогнозом рака молочной железы доказана в исследовании, а это служит веской причиной к стратификации больных для планируемой иммунотерапии.

Резюмирует автореферат 8 выводов, практические рекомендации. По теме работы имеется 15 публикаций, в числе которых 13 научных статей, в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Таким образом, автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы, содержит все необходимые разделы, в которых заключены наиболее выдающиеся результаты исследования, оформлен в соответствии с требованиями. Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению автореферата нет.

Заключение

Диссертационная работа Чулковой Светланы Васильевны на тему «Особенности эффекторных звеньев иммунопоэза при опухолях женской репродуктивной системы» по своей новизне, актуальности, научно-практической значимости и уровню проведенного исследования представляет собой законченную самостоятельную научно-квалификационную работу, в которой решена актуальная научная проблема – глубокое комплексное изучение иммунологического профиля опухолей женской репродуктивной системы, что поможет, в перспективе, разрабатывать персонализированные подходы к назначению этим пациентам иммунотерапевтических агентов и совершенствовать лечебные подходы, направленные на нормализацию и поддержание иммунологической реактивности организма больного. Данная работа имеет

существенное значение для специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и полностью соответствует всем требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (с изменениями и дополнениями в редакциях постановлений Правительства Российской Федерации), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Чулкова Светлана Васильевна, заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

*Даю согласие на обработку,
хранение и передачу персональных данных:*

Заместитель директора по онкологии

ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ,

чл-корр. РАН, д.м.н., проф.

Л.Г. Жукова

«21» декабря 2023 г.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 111123, г. Москва, Шоссе Энтузиастов, 86, стр.6

Тел.: 7(495) 304-30-39, E-mail: info@mknc.ru, <https://www.mknc.ru>

Подпись чл-корр. РАН, д.м.н., проф. Жуковой Л.Г. заверяю

Ученый секретарь

ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ,

кандидат медицинских наук

«21» декабря 2023 г.



Т.А. Косачева

ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, заведующей онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии Института онкогинекологии и маммологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Хохловой Светланы Викторовны на автореферат диссертационной работы Чулковой Светланы Васильевны на тему «Особенности эффекторных звеньев иммунопоза при опухолях женской репродуктивной системы» представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Актуальность диссертационной работы Чулковой С.В. не вызывает сомнений, поскольку злокачественные опухоли женской репродуктивной системы являются одной из главных проблем онкологии. Современные методы исследования и новейшие технологии позволяют проводить иммунологические исследования как первичной опухоли, так и костного мозга.

Высокий интерес в этой области продиктован набирающей популярность иммунотерапией. Базируясь на определении рецепторных детерминант на опухолевых и иммунных клетках, стало возможным подбирать более точное лечение. В этом контексте широко изучается иммунофенотип опухоли и ее лимфоидная инфильтрация. Внедряются новые методы иммунодиагностики в дополнение к патоморфологическому исследованию опухоли.

Кроме того, все больше фокусируется внимания на исследовании костного мозга при солидных опухолях, что представляет дополнительные сведения о биологии опухолей и характере иммуногенеза при раке. Данные факты свидетельствуют об актуальности диссертационной работы.

Автореферат написан в традиционном стиле, занимает 46 страниц машинописного текста, представлен введением, материалами и методами исследования, результатами исследования, выводами, практическими рекомендациями, списком научных работ, опубликованных по теме диссертации. В автореферате четко представлены цели и задачи исследования, обоснована их актуальность.

Представлена новизна и практическая значимость исследования. Материалы и методы в автореферате дают полное представление о больных, включенных в исследование, об используемых антителах, реактивах, приборах, и собственно методах анализа первичной опухоли и костного мозга. Также приведены примеры анализа лимфоидных популяций и иммунофенотипирования опухоли.

Необходимо отметить, что материал диссертационного исследования обширен и включает 428 больных. Это наиболее крупный опыт в России. Впервые выполнено комплексное исследование иммунологических аспектов опухолей женской репродуктивной системы, которое включало в себя как оценку иммунологических признаков опухолевой клетки, местных интратуморальных иммунных реакций, так и анализ лимфоидных популяций центрального органа гемопоза и лимфопоза – костного мозга, с применением иммуногистохимического и проточно-цитометрического методов. Это позволило выявить закономерности развития противоопухолевого иммунного ответа, продемонстрировать преимущества иммуногистохимического метода в оценке лимфоидных реакций первичной опухоли. Важно, что автором самостоятельно выполнены морфологические исследования костного мозга, проточно-цитометрический анализ лимфоидных популяций костного мозга, иммуногистохимическое исследование (иммунофлуоресцентная микроскопия). Достоверность результатов не вызывает сомнений, что подтверждается современными методами исследования и статистической обработки материала.

Основная часть автореферата посвящена результатам работы, которые представляют собой несколько разделов, согласно этапам диссертационной работы. В каждом из них кратко и понятно излагаются особенности

иммунофенотипа опухолей и данные по костному мозгу, приводятся наиболее значимые результаты, сопоставляются с клиническими данными.

Автором обосновано раздельное исследование стромы и паренхимы опухоли. Особый интерес представляет связь иммунофенотипа опухоли с прогнозом люминального рака молочной железы. В завершении автор суммирует полученные результаты, указывая на впервые выявленные корреляции иммунопоэза и иммунофенотипа опухолей. В выводах полностью отражены основные результаты работы, согласно которым в автореферате приводятся практические рекомендации.

Результаты диссертационной работы опубликованы в 15 научных изданиях, 13 из которых рекомендованы ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертационного исследования.

Материалы исследования неоднократно докладывались на международных конференциях и форумах. Автореферат в достаточном объеме и четко отражает содержание работы. Автореферат полностью оформлен в соответствии с требованиями. Замечаний нет.

Заключение

Диссертационная работа Чулковой Светланы Васильевны на тему «Особенности эффекторных звеньев иммунопоэза при опухолях женской репродуктивной системы» является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой и содержит решение крупной научной проблемы в развитии перспективного направления – комплексной оценке взаимосвязей иммунофенотипических особенности опухолей, характера местных иммунных реакций и иммунопоэза в костном мозге. Результаты диссертационной работы по новизне, научной и практической ценности 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, 1 октября 2018 г. №1168, от 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 г. №1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор Чулкова Светлана Васильевна заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

*Даю согласие на обработку,
хранение и передачу персональных данных:*

Заведующая онкологическим отделением
противоопухолевой лекарственной терапии
Института онкогинекологии и маммологии ФГБУ
«Национальный медицинский исследовательский центр акушерства,
гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова»
Минздрава России
доктор медицинских наук
(14.01.12. Онкология)

Хохлова Светлана Викторовна

«25» 10 2023 г.

Подпись д.м.н. Хохловой С. В. «заверяю»
Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ АГП им В.И. Кулакова»
Минздрава России
Кандидат медицинских наук, доцент

Павлович Станислав Владиславович

Адрес: 125371, г. Москва,

ул. Академика Опарина, д.4,

Тел. 8(495)533-44-44,

e-mail: info@oparina4.ru



ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, профессора

Носова Дмитрия Александровича

**на автореферат диссертационной работы Чулковой Светланы Васильевны
на тему «Особенности эффекторных звеньев иммунопоза при опухолях
женской репродуктивной системы» представленную на соискание ученой
степени доктора медицинских наук по специальности**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Хорошо известно, что заболеваемость раком молочной железы является лидирующей в структуре онкологической заболеваемости у женщин. Также ведущие позиции занимают и рак шейки и тела матки, рак яичников. Изучение молекулярных и иммунологических характеристик этих опухолей в последние годы набирают все большую популярность, поскольку новые подходы в прецизионной терапии опухолей требуют точных мишеней и обоснованности ее выбора. Все более широко изучается иммунофенотип клеток рака, связь которого выявлена с клиническим течением болезни и теперь является предметом пристального внимания. Не менее значимым аспектом является лимфоидная инфильтрация опухоли, которая, как показано, может существенно менять характер противоопухолевого иммунного ответа, что особенно важно становится при метастатических опухолях, когда необходим поиск альтернативных режимов лекарственной терапии, зачастую включающей иммунотерапию. Вместе с тем, как показывает практика, значимость иммунофенотипа опухоли и профиля ее иммунного инфильтрата, важно и при ранних стадиях болезни, когда ресурсы иммунного реагирования организма еще не исчерпаны и иммуноориентированные подходы могут иметь наибольшую эффективность. Ввиду приведенных фактов актуальность исследования видится очевидной.

Представленный автореферат построен по традиционному стилю, освещает, в первую очередь, актуальность проблемы, с последующей постановкой цели и

задача исследования. В разделе материалы и методы в доступной и лаконичной форме приведены все методики изучения первичной опухоли и костного мозга, охарактеризованы больные, включенные в данное исследование. Всего автором включено 428 больных. Надо отметить, что это первое комплексное исследование в России, в котором охвачены не только иммунофенотипические параметры опухоли и ее микроокружения, но и в параллели проанализированы иммуноморфологические параметры костного мозга у больных опухолями женской репродуктивной системы. Объем исследования, его дизайн хорошо иллюстрируют богатый опыт автора в изучении данного вопроса.

Автореферат содержит все необходимые разделы, одним из которых являются результаты собственных исследований. Каждый этап работы изложен четко и понятно, в достаточном объеме приведены результаты и иллюстративный материал. Автором впервые представлены подробные характеристики костного мозга у больных опухолями женской репродуктивной системы, проведены клиничко-морфологические параллели. Несомненной новизной исследования является подробная оценка лимфоидного инфильтрата и выявленные корреляции с иммунными реакциями в костном мозге. Также весомым достижением является обоснование автором прогностической значимости при люминальном раке молекул гистосовместимости II класса, что совершенно четко позволяет рассматривать выборку больных с экспрессией указанного маркера, как перспективную с позиций иммунотерапии. Индукция молекул HLA в остальных случаях автором четко прописывается в практических рекомендациях.

В завершении в автореферате представлены выводы, которые полностью отражают полученные результаты. Таким образом автореферат оформлен согласно требованиям и содержит всю необходимую информацию об исследовании в достаточном объеме. Замечаний нет.

Заключение

Диссертационная работа Чулковой Светланы Васильевны на тему «Особенности эффекторных звеньев иммунорезонанса при опухолях женской

репродуктивной системы» является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой и содержит решение крупной научной проблемы в развитии перспективного направления – комплексной оценке взаимосвязей иммунофенотипических особенности опухолей, характера местных иммунных реакций и иммунопоэза в костном мозге. Результаты диссертационной работы по новизне, научной и практической ценности 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 21.04.2016 г. № 335, от 01.10.2018 г. №1168, от 20.03.2021 г. №426, от 11.09.2021 г. №1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор Чулкова Светлана Васильевна заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

*Даю согласие на обработку,
хранение и передачу персональных данных:*

Заведующий онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии (с дневным стационаром) ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор РАН
(14.01.12. Онкология)

Носов Дмитрий Александрович

27.12.2023 г.

Подпись д.м.н. Носова Д.А. «Заверяю»

Заместитель главного врача по медицинской части ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации

Кандидат медицинских наук

Денисов Дмитрий Борисович

Адрес: 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д.15,
Тел. 8(495)530-03-95, e-mail: glavcche@cchp.ru



ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, профессора Калюжина Олега Витальевича на автореферат диссертационной работы Чулковой Светланы Васильевны «Особенности эффекторных звеньев иммунопоэза при опухолях женской репродуктивной системы», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Иммунологические аспекты онкогенеза давно находятся в фокусе внимания научной общественности. Открытия ключевых механизмов противоопухолевого иммунного ответа и феномена ухода опухоли из-под иммунного надзора предопределили расшифровку причин прогрессии и развития устойчивости к лекарственной терапии неопластических заболеваний и создали фундамент для разработки новых методов их лечения. Открытие иммунных контрольных точек значительно расширило горизонты терапевтических стратегий. Активно изучается иммунное окружение опухоли, характер которого определяет эффективность противоопухолевого иммунного ответа. В этой связи следует констатировать актуальность диссертационной работы Чулковой Светланы Васильевны и практическую востребованность ее результатов.

Автореферат диссертационной работы имеет традиционную структуру. В нем логично и последовательно представлены все обязательные разделы с четким изложением актуальности, новизны и научно-практической значимости работы, материалов и методов, основных результатов диссертационного исследования.

Обращает на себя внимание масштабность и комплексность работы. Охарактеризованы не только местные иммунные реакции в опухоли, но и иммунопоэз в костном мозге, что наряду с изучением фенотипических особенностей новообразования модернизирует представления о взаимодействиях опухоли и иммунной системы. Доказанная связь экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости с клиническим течением неопластического заболевания является серьезным аргументом для внедрения этого исследования в алгоритм обследования больного с целью выбора адекватного лечения.

Особый интерес вызывают результаты исследования костного мозга. При солидных злокачественных новообразованиях этот орган не был изучен ранее в должной мере. Вместе с тем известно, что в костном мозге происходят генерация предшественников иммунокомпетентных клеток, их созревание, а в дальнейшем накопление клеток памяти, эффекторных клеток, антителопродуцентов, а кроме того персистенция опухолевых клеток, которые попадают туда с кровотоком. Предпринятое автором детальное иммуноморфологическое изучение костного мозга и выявление связи с клиническими и морфологическими параметрами опухолей являются стратегически новым подходом и заслуживают высокой оценки.

Лаконичность представленного в автореферате материала не снижает его информативность, при этом побуждает ознакомиться со всем диссертационным исследованием и основными публикациями автора по этой теме. Иллюстративный материал достаточен. Результаты представляются достоверными и не вызывают сомнений. Положения, выводы и практические рекомендации вполне аргументированы.

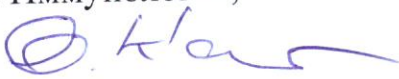
Таким образом, автореферат оформлен согласно требованиям и содержит в необходимом объеме информацию об исследовании.

Принципиальных замечаний нет.

Заключение

Диссертационная работа Чулковой Светланы Васильевны «Особенности эффекторных звеньев иммунопоэза при опухолях женской репродуктивной системы» является самостоятельным научно-квалификационным трудом на актуальную тему, обладающим внутренним единством и содержащим решение крупной научной проблемы выявления взаимосвязей иммунофенотипических особенностей опухолей женской репродуктивной системы, характера местных иммунных реакций и иммунопоэза в костном мозге, что имеет большое значение для развития онкологии как научной дисциплины и практического здравоохранения.

Работа соответствует требованиям пунктов 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (в ред. Постановления Правительства Российской Федерации от 26 октября 2023 г. №1786), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор – Чулкова Светлана Васильевна – заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии
Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский
Университет), доктор медицинских наук
по специальности 3.2.7. Иммунология,
профессор  Калюжин Олег Витальевич

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119048,
Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Официальный сайт: <https://www.sechenov.ru>. Телефон: +7 (495)
609-14-00. E-mail: rectorat@staff.sechenov.ru; kalyuzhin_o_v@staff.sechenov.ru

