

ОТЗЫВ

**доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой общей патологии
ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России Бойчука Сергея Васильевича на
автореферат диссертационной работы Ковалевой Ольги Владимировны на тему:
«Взаимодействие микробиома и иммунокомпетентных клеток стромы в прогрессии
опухолей», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по
специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.**

Неоднозначность имеющихся прогностических маркеров немелкоклеточного рака легкого является современной проблемой клинической онкологии. Наличие достоверных молекулярных прогностических факторов позволило бы эффективнее использовать арсенал имеющихся лекарственных препаратов. В связи с этим актуальность представленной работы, целью которой является комплексный анализ опухолевой стромы (как клеточного, так и микробиологического компонента) и ее роли в опухолевой прогрессии, не вызывает сомнений.

Научная новизна работы заключается в комплексном подходе к оценке прогностической значимости стромальных маркеров, а именно фенотипа клеток воспалительного инфильтрата и микробиома. Впервые показано, что микробиом опухоли может иметь различное прогностическое значение в зависимости от состояния противоопухолевого иммунитета.

Достоверность результатов исследования, основных положений и выводов диссертации подтверждаются репрезентативным объемом исследования, комплексным использованием молекулярно-биологических, биохимических и клеточных методов, применением адекватных методик статистической обработки данных. Основные результаты исследования и вытекающие из них положения отражены в 36 опубликованных работах, из них 15 – в научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. На разработанные в данном исследовании антитела получено 2 патента на изобретения.

Автореферат диссертации, в целом, отражает все этапы исследования и дает полное представление о проделанной работе. Концепция автореферата, цели, задачи и представленные результаты соответствуют шифру специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Принципиальных замечаний по автореферату нет.

Согласно представленному автореферату, диссертационная работа Ковалевой Ольги Владимировны «Взаимодействие микробиома и иммунокомпетентных клеток стромы в прогрессии опухолей» является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, открывающей новое направление фундаментальной онкологии. Диссертация полностью 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 искомой степени доктора биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей патологии
ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России

*Согласен на сбор, обработку, хранение
и передачу моих персональных данных*

Бойчук Сергей Васильевич

Подпись д.м.н., профессора Бойчука С.В. «заверяю»

31.08.2022

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России
д.м.н., профессор

Мустафин Ильшат Ганиевич

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

420012, г. Москва, Бултерова, дом 49Б, тел. 8-843-236-06-52,

Mail: sergeiboichuk@kazangmu.ru, <https://www.kazangmu.ru>

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Ковалевой Ольги Владимировны на тему: «Взаимодействие микробиома и иммунокомпетентных клеток стромы в прогрессии опухолей», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

На сегодняшний день большое количество исследований, посвященных разработкам новых методов терапии злокачественных опухолей, направлено на модификацию их микроокружения. Большое значение уделяется макрофагам, ассоциированным с опухолью и изменению их фенотипа с противовоспалительного на провоспалительный. В диссертационной работе Ольги Владимировны Ковалевой впервые продемонстрировано, что цитотоксические макрофаги способствуют отбору более злокачественных клонов опухолевых клеток, а не их элиминации. Данное свойство цитотоксических макрофагов описано впервые и эти результаты способны кардинально изменить подходы к разработке перспективных методов иммунотерапии. Кроме того, эти результаты объясняют неудачи при разработке методов лечения опухолей, направленных на индукцию цитотоксической активности макрофагов при помощи бактериальных продуктов или провоспалительных цитокинов. Также в данном исследовании подробно описан таксономический состав микробиома опухолей, который также может определять фенотип клеток опухолевого микроокружения. Описание микробиома опухоли также вносит свой вклад в понимание причин недостаточной или отсутствующей эффективности методов лечения направленных на активацию макрофагов, ассоциированных с опухолью, бактериальными продуктами. В условиях непрерывной стимуляции низкими дозами бактериальных продуктов, производимых бактериями в опухоли, макрофаги теряют способность эффективно отвечать на стимул высокими концентрациями бактериальных продуктов и не приобретают цитотоксических свойств, необходимых для уничтожения опухолевых клеток.

Для решения поставленных в этой работе задач использован широкий спектр молекулярно-биологических методов. Судя по автореферату, Ковалевой О.В. выполнено хорошо спланированное и многоплановое исследование. Для анализа полученных результатов были использованы актуальные статистические методы.

Автореферат диссертации оформлен традиционно, содержит все необходимые разделы, хорошо иллюстрирован. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению автореферата у меня нет.

Все результаты, полученные в ходе выполнения работы отражены в 36 публикациях, большинство из которых опубликованы в периодических изданиях, индексируемых в базах научного цитирования Scopus и Web of Science. По результатам диссертации также получено 2 патента на изобретения. Основные результаты обсуждены на конференциях российского и международного уровня.

Таким образом, судя по автореферату, диссертационная работа Ольги Владимировны Ковалевой «Взаимодействие микробиома и иммунокомпетентных клеток стромы в прогрессии опухолей» является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком научном и методическом уровне, в которой на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение актуальной научной проблемы использования стратегий терапии, основанных на изменении фенотипа клеток опухолевого микроокружения, имеющей важное значение для фундаментальной онкологии. Диссертация полностью 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 искомой степени доктора биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Начальник научно-исследовательского отдела
лабораторной диагностики научно-исследовательского центра
ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной
медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России
д.биол.наук профессор

Зыбина Н.Н.

31.08.2022 г.

11.07.2022 г.

194100, г. Санкт-Петербург, 1-й Муринский пр., д. 13, кв.17.
zybinan@inbox.ru
Тел.: +79218667884

Подпись Н.Н. Зыбиной заверяю
Заместитель директора (по научной и учебной
работе, медицине катастроф) ФГБУ ВЦЭРМ
им. А.М. Никифорова МЧС России
д.м.н., д.психол.н., профессор



В.Ю. Рыбников

ОТЗЫВ

Доктора биологических наук, ведущего научного сотрудника лаборатории канцерогенеза и старения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России Попович Ирины Григорьевны на автореферат диссертационной работы Ковалевой Ольги Владимировны на тему: «Взаимодействие микробиома и иммунокомпетентных клеток стромы в прогрессии опухолей», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Одной из главных задач современной биомедицинской науки является поиск новых и эффективных методов лечения онкологических заболеваний, которые занимают одно из ведущих мест в структуре смертности населения. Диссертация Ковалевой О.В. посвящена изучению механизмов прогрессии опухолей легкого и пищевода, что, несомненно, отражает ее актуальность.

Целью данной диссертационной работы являлось изучение взаимодействия бактериальной и клеточной составляющих опухолевой стромы и их взаимовлияние на развитие заболевания. Объектами исследования в работе являлись как образцы опухолей пациентов, так и клеточные модели (применимые для первичных клеток и клеточных линий), что позволило изучить различные аспекты данного явления. Стоит отметить значительный список из 15 маркеров, которые были использованы для фенотипирования клеток опухолевой стромы, который включал маркеры макрофагов различных фенотипов, Т- и В-клеток, а также некоторых других. В дополнении к этому была проведена оценка содержания бактериальной нагрузки в образцах опухолей как в целом, так и в зависимости от особенностей содержания иммунных клеток в опухоли. Автор грамотно подобрал и использовал широкий спектр методов исследований, которые в полной мере обеспечивают решение задач работы и достижение поставленной цели. Полученные результаты исследований расширяют имеющуюся информацию о прогрессии онкологических заболеваний и далее могут быть использованы в качестве учебного материала при подготовке молодых исследователей.

Также стоит отметить, что в данной работе автором впервые показано, что содержание в опухоли цитотоксических макрофагов дополнительно может приводить к клональному отбору опухолевых клеток, отличающихся более злокачественным потенциалом, что изменяет представления о функции данных клеток в контексте опухолевого роста.

Научная новизна работы не вызывает сомнений, поскольку большинство данных, представленных автором, получены впервые. Достоверность и обоснованность результатов исследования подтверждается комплексным подходом, достаточным

количеством клинических образцов и исследованных маркеров, а также корректным статистическим анализом результатов исследования. Практическая значимость определяется обоснованностью необходимости комплексного подхода в оценке прогноза течения заболевания с учетом все компонентов опухолевой стромы, как клеточной, так и бактериальной.

Результаты диссертационной работы обладают высоким уровнем научной и практической значимости. Выводы и рекомендации логично вытекают из сути проведенного исследования. Автореферат и опубликованные работы полностью отражают основные положения диссертации. Принципиальных замечаний по автореферату нет.

На основании автореферата, я считаю, что представленная диссертационная работа «Взаимодействие микробиома и иммунокомпетентных клеток стромы в прогрессии опухолей» является самостоятельным завершенным научным исследованием, отличающимся новизной и практической значимостью, вносящий значимый вклад в развитие фундаментальной онкологии и полностью 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 искомой степени доктора биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории канцерогенеза
и старения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

*Согласен на сбор, обработку, хранение
и передачу моих персональных данных*



Попович Ирина Григорьевна

29.08.2022г.

Подпись д.б.н. Попович И.Г. «заверяю»

Ученый секретарь

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

Д.м.н.

Иванцов Александр Олегович

А.О. Иванцов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68,

Тел: +7(812)43-99-555

Mail: oncl@rion.spb.ru

ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, главного научного сотрудника, руководителя лаборатории медицинской генетики Научно-исследовательского института экспериментальной кардиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России Собенина Игоря Александровича на автореферат диссертационной работы Ковалевой Ольги Владимировны на тему: «Взаимодействие микробиома и иммунокомпетентных клеток стромы в прогрессии опухолей», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Диссертационная работа О.В. Ковалевой посвящена чрезвычайно важной и весьма сложной проблеме, а именно, изучению клеточно-молекулярных механизмов опухолевой прогрессии.

В результате проведенного исследования впервые получены данные о качественном и количественном составе микробиома нескольких типов опухолей, а также проведена комплексная оценка микробиома и клеточного компонента опухоли, что определяет научную новизну и практическую значимость работы. Несмотря на то, что изменения кишечного микробиома при онкологических заболеваниях находятся в фокусе исследований нескольких ведущих научных коллективов и центров, работы по изучению резидентного опухолевого микробиома практически отсутствуют в научной литературе. В диссертационной работе О.В. Ковалевой рассмотрены новые потенциальные механизмы взаимодействия бактерий и иммунных клеток, которые способны приводить к изменению фенотипа последних, что влияет на развитие опухоли.

Автор предлагает несколько новых прогностических маркеров опухолевой стромы для углубленного изучения и последующего клинического применения, что является важным аспектом, поскольку до сих пор использование подобных маркеров в рутинной клинической практике не получило существенного распространения.

В работе использован широкий набор современных методических подходов, позволяющий в полной мере осуществить поставленные задачи. Особенно следует

отметить грамотное и обоснованное применение биостатистических методов для оценки достоверности полученных результатов.

Автореферат диссертации четко и логично структурирован, хорошо и информативно проиллюстрирован.

По материалам диссертации опубликовано 15 статей в журналах ВАК, которые отражают полученные результаты. Из представленного в автореферате списка 10 статей опубликовано в известных индексируемых международных изданиях, а 5 из них – в изданиях, имеющих высший рейтинг научного цитирования. Таким образом, публикационная активность О.В. Ковалевой имеет весьма хорошие наукометрические показатели.

Следует отметить, что изложенные в автореферате результаты исследования носят фундаментально-прикладной характер и могут быть использованы для проведения дальнейших научных исследований с целью последующего внедрения в клиническую практику.

Анализ автореферата диссертационной работы Ольги Владимировны Ковалевой «Взаимодействие микробиома и иммунокомпетентных клеток стромы в прогрессии опухолей» позволяет сделать вывод, что данное исследование является законченным научным трудом, в котором детально изучены механизмы взаимодействия опухолевого микробиома и иммунных клеток опухолевой стромы, а также выявлены потенциальные механизмы, влияние на которые поможет разработать новые терапевтические стратегии. Судя по содержанию автореферата, диссертация полностью 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 №335 от 21 апреля 2016 г., №426 от 20 марта 2021 года и №1539 от 11 сентября 2021 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель лаборатории
медицинской генетики Научно-исследовательского института

экспериментальной кардиологии ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И.
Чазова» Минздрава России,

*Согласен на сбор, обработку, хранение
и передачу моих персональных данных*

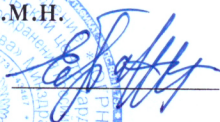
 Собенин Игорь Александрович

09.09.2022 г.

Подпись д.м.н. И.А. Собенина заверяю:

Директор НИИ экспериментальной кардиологии ФГБУ
«Национальный медицинский исследовательский центр
кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, чл.-
корр. РАН, профессор, д.м.н.





Парфенова Елена Викторовна

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак.
Е.И. Чазова» Минздрава России

121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15-а

Телефон/факс: +7 (495) 150-44-19, E-mail: info@cardoioweb.ru