

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН директора Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А.П. Авцына Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Михалевой Людмилы Михайловны на диссертационную работу Ковалевой Ольги Владимировны на тему «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 ИССЛЕДОВАНИЯ**

Диссертационная работа Ковалевой Ольги Владимировны посвящена исследованию взаимодействия бактериального и клеточного компонентов опухолевой стромы солидных опухолей легкого и пищевода, и их участию в прогрессии заболевания.

В настоящее время в большинстве развитых стран рак легкого является наиболее распространенной формой опухоли у мужчин и одной из важнейших медицинских и социально-экономических проблем. Исследования, направленные на изучение механизмов прогрессии данной патологии и способов их модуляции, являются крайне актуальными. Поиск и описание новых клинически значимых прогностических маркеров данной патологии также представляют интерес для практикующих онкологов и химиотерапевтов. Дополнительно в работе описано, что полученные результаты могут быть использованы не только для оценки прогноза заболевания, но в дальнейшем и для эффективной стратификации пациентов и выбора терапевтической стратегии.

Исследования резидентного микробиома в последнее время стали особенно актуальны, так как микробиота человека играет важную роль в становлении его гомеостаза, функционировании иммунной системы и метаболизме, как в норме, так и при патологии. Так как при развитии онкологического заболевания все функциональные системы задействованы в этом процессе и играют определенную роль, изучение резидентного микробиома опухоли и сравнение его с нормой могут лечь в основу новых персонализированных методов лечения. Наиболее важной остается проблема метастазирования первичных опухолей. На сегодняшний день известно, что в процессе опухолевой прогрессии основную роль могут играть клетки опухолевого микроокружения, которые приобретают соответствующий фенотип под действием различных факторов. Одним из таких факторов также может являться опухолевый микробиом. Изучения механизмов влияния бактерий на клетки опухолевого микроокружения и приобретение ими про- или противоопухолевых свойств является актуальной задачей современной онкоиммунологии.

В связи с этим диссертационное исследование Ковалевой Ольги Владимировны является актуальным и представляет несомненную научную ценность для разработки новых и повышения чувствительности уже имеющихся панелей прогностических маркеров онкологических заболеваний.

### **НАУЧНАЯ НОВИЗНА**

Представленная работа является первым научным исследованием, направленным на комплексное изучение микробиологического и клеточного компонентов опухолевой стромы и их ассоциации с клинико-морфологическими характеристиками заболевания. Впервые описаны новые прогностические маркеры немелкоклеточного рака легкого PU.1 и CHID1. Впервые показано, что транскрипционный фактор PU.1 может быть использован как общий маркер макрофагов для их выявления методом иммуногистохимии и иммунофлуоресценции для различных солидных опухолей, что представляет несомненный интерес для патологоанатомических исследований. Впервые показано, что общая бактериальная нагрузка опухоли может быть ассоциирована с фенотипом опухолевой стромы и иметь прогностическую значимость при комплексном анализе. Стоит отметить, что высокая бактериальная нагрузка при высоком уровне воспаления является благоприятным прогностическим фактором, в то время как присутствие бактерий в опухолях при иммуносупрессии служит маркером плохого прогноза, что несомненно нужно учитывать при комплексном анализе опухолевого процесса. Таким образом в диссертационной работе Ковалевой О. В. получен ряд приоритетных данных, новизна и актуальность которых не вызывает сомнений.

### **ОБОСНОВАННОСТЬ И ДОСТОВЕРНОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ, ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ, СФОРМУЛИРОВАННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ**

Достаточное количество клинических наблюдений, репрезентативность групп, использование высокоинформативных и современных молекулярно-биологических и биохимических методов, тщательно продуманный дизайн, системный подход к научному исследованию с применением статистических методов анализа результатов и их сравнение с другими мировыми исследованиями свидетельствуют о высокой достоверности заключений и выводов, сформулированных в работе.

По теме диссертации опубликовано 36 научных работ, из них 15 – в журналах, рекомендованных высшей аттестационной комиссией при министерстве образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертации на соискание ученой степени доктора наук.

Автором был проведен самостоятельный анализ научной литературы, изучена степень разработанности проблемы. Соискатель самостоятельно провела анализ

иммуногистохимических и иммунофлуоресцентных микропрепаратов 100 случаев немелкоклеточного рака легких и 50 наблюдений плоскоклеточного рака пищевода с использованием 15 маркеров опухолевой стромы и их комбинаций, провела сбор и статистический анализ архивных клинических данных. Также для всех исследованных образцов проведен количественный анализ бактериальной нагрузки и определена его связь с фенотипом клеток опухолевого микроокружения. Обработка, анализ и оценка результатов всех исследований, указанных в диссертации, проведены лично Ковалевой О.В.

### **ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ И ЗАВЕРШЕННОСТИ ДИССЕРТАЦИИ**

Диссертационная работа Ковалевой О. В. написана в классическом стиле хорошим литературным языком, изложена на 220 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания методики исследования, полученных результатов и их обсуждения, заключения, выводов, списка сокращений и списка научных трудов. Список литературы включает 389 источников, охватывающих периоды с 1909 по 2022 годы. При этом 70% литературных источников датированы последним десятилетием. Диссертация иллюстрирована 23 таблицами и 89 рисунками, включая микрофотографии высокого качества.

В главе «Введение» диссертантом дана общая характеристика и актуальность изучаемой проблемы, сформулированы цель и задачи исследования, показана новизна и практическая значимость работы, обозначен личный вклад автора в выполнение работы. Для достижения поставленной цели исследования автором сформулировано и решено 5 задач, которые логично вытекают из цели работы. Положения, выносимые на защиту, обосновывают концептуальную основу диссертации и состоят из 5 пунктов.

В главе I «Обзор литературы» представлен анализ отечественных и зарубежных литературных источников и содержится информация об имеющихся на сегодняшний день данных по изучаемой проблеме. В частности, достаточно подробно описан резидентный микробиом опухолей и его диагностическая и клиническая значимость. Также детально описан состав опухолевого микроокружения солидных опухолей различных нозологий. Содержание обзора свидетельствует всестороннем изучении диссертантом современного состояния решаемой научной проблемы, что также подтверждается данными большого количества статей, опубликованных в течение последних 5-10 лет. На основании литературных данных автор отмечает определенные проблемы при анализе стромальных маркеров опухолей и использовании их в клинической практике.

В главе II «Материалы и методы исследования» представлена краткая клинко-морфологическая характеристика 100 случаев немелкоклеточного рака легких и 50 наблюдений плоскоклеточного рака пищевода, дано подробное описание применяемых

молекулярно-биологических, клеточных и иммуногистохимических методик, методов статистического анализа.

Глава III посвящена результатам собственных исследований. Глава написана подробно, разбита на разделы и содержит большое количество таблиц и рисунков. В данной главе подробно изложены результаты исследования таксономического состава опухолевого микробиома и клеточного состава опухолевой стромы, их ассоциация с клинико-морфологическими факторами немелкоклеточного рака легких и плоскоклеточного рака пищевода и их комплексного влияния на прогноз заболеваний. Во второй части исследования описаны потенциальные механизмы взаимодействия резидентных бактерий опухолей и макрофагов, а также изучена роль данного взаимодействия в процессе опухолевой прогрессии.

В главе V «Обсуждение» подробно обсуждены результаты исследования, проведено детальное сопоставление с литературными данными. Эта глава заслуживает особого внимания, поскольку представляет собой глубокий и всесторонний анализ всех полученных в ходе исследования научных результатов. В процессе трактовки результатов диссертант опирается на представленные в литературе точки зрения относительно рассматриваемых вопросов, а также высказывает собственные идеи о выявленных закономерностях и возможности их использования в клинической практике. Однако хотелось бы отметить, что в обсуждении можно более развернуто представить данные сравнительного анализа бактериального состава опухолей легкого (для которых наличие резидентного микробиома не является очевидным), и составом микробиома опухолей кишечника, для которого роль бактерий на данный момент хорошо изучена.

Диссертационная работа содержит 6 выводов, которые четко сформулированы, резюмируют полученные данные и полностью соответствуют поставленным задачам.

Принципиальных замечаний к работе нет.

### **НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ И ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Результаты диссертационной работы необходимо рекомендовать к применению в различных онкологических научных центрах, для разработки новых прогностических критериев онкологических заболеваний. Полученные автором антитела и предложенные иммуногистохимические маркеры используются для выполнения прикладных научных исследований в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, диссертация Ковалевой Ольги Владимировны «Взаимодействие микробиома и иммунокомпетентных клеток стромы в прогрессии опухолей», является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой разработаны

теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое крупное достижение в развитии перспективного направления - оценке прогноза онкологических заболеваний с учетом комплексного разностороннего анализа опухолевой стромы в клинической и фундаментальной онкологии. По новизне, научной и практической ценности полученных результатов диссертационная работа соответствует 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), 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.

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

Директор Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А.П. Авцына  
ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»,  
доктор медицинских наук,  
профессор, член-корреспондент РАН  
(14.03.02 – Патологическая анатомия)

Л.М. Михалева

*22.08.2022*

Подпись доктора медицинских наук Михалевой Л.М. «заверяю»

Учёный секретарь  
ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского»  
К.м.н., доцент



 А.А.Михайлова

Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына  
Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»  
Адрес: 117418, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3,  
Телефон/факс: (499)120-80-65, E-mail: morfolhum@mail.ru