

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**доктора медицинских наук, профессора, заведующего научно-исследовательским отделом молекулярной биологии и экспериментальной терапии опухолей Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации Боженко Владимира Константиновича на диссертационную работу Чулковой Светланы Васильевны на тему «Особенности эффекторных звеньев иммунопоэза при опухолях женской репродуктивной системы» представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия**

### **АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

За последние десятилетия исследования в области иммунологии продвинулись далеко вперед и, следует констатировать, что получены неоспоримые доказательства о важной роли иммунной системы в развитии и прогрессии злокачественных опухолей. Эти данные стали вектором для создания новых лечебных подходов, базирующихся на знаниях особенностей иммунного реагирования организма пациента на биологические процессы в опухоли. Можно уверенно сказать, что это своего рода революция в нашем представлении о взаимодействии клеток опухоли и с клетками иммунной системы. В качестве примера достижений в этой области можно привести разработанные методы терапии с использованием блокады «контрольных точек» иммунитета PD1 и PDL1. Однако до сих пор остается много нерешенных вопросов: с одной стороны, совокупность иммунных реакций, направленных на генетические изменения в опухоли должна вести к ее уничтожению, с другой стороны, опухоль, реализует целый комплекс реакций, позволяющий ей «уклоняться» от иммунного ответа организма. Решению вопросов взаимодействия локальных и центральных иммунных реакций при реализации иммунного противоопухолевого ответа и посвящена Чулковой Светланы Васильевны. Исследование, несомненно, актуально и имеет как теоретическую, так и практическую значимость.

### **НАУЧНАЯ НОВИЗНА**

В представленной работе проведено комплексное исследование, направленное на оценку взаимосвязей иммунофенотипического портрета опухолей с характером местных иммунных

реакций, а также с особенностями иммунопоза в костном мозге при опухолях женской репродуктивной системы. Автором впервые изучены одновременно несколько экспрессионных профилей клеток опухоли, включающих такие, как молекулы главного комплекса гистосовместимости HLA-I и II класса, рецепторы трансферрина, FAS/APO лиганда CD95, а также молекул интегринов и белков адгезии. Впервые установлена их ассоциация с интратуморальными иммунными реакциями, выявлена связь с клиническими и морфологическими параметрами опухолей. Полученные данные перспективны с точки зрения их использования в качестве прогностических маркеров. Важно отметить, что впервые установлены корреляции между интратуморальными иммунологическими показателями и особенностями популяционного состава костного мозга. Кроме того, в данном исследовании впервые представлена морфологическая характеристика костного мозга при опухолях женской репродуктивной системы и проанализированы корреляции с лимфоидными популяциями. Новизна исследования подчеркивают впервые выявленные взаимосвязи иммунопоза, а также гемопоэза с клинико-морфологическими параметрами опухолей. Таким образом, новизна и актуальность полученных данных не вызывает сомнений.

## **ОБОСНОВАННОСТЬ И ДОСТОВЕРНОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ, ВЫВОДОВ И ПРАКТИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ**

Диссертационная работа выполнена на большом клиническом материале, включающем образцы опухолевой ткани и костного мозга 428 больных опухолями женской репродуктивной системы. В работе использованы современные, высокоинформативные диагностические методы, что позволило полностью решить поставленные задачи и в достаточном объеме охарактеризовать особенности иммунопоза при опухолях женской репродуктивной системы. Выполнена ясная и последовательная оценка широкого спектра иммунологических маркеров, адекватная интерпретация. Грамотная статистическая обработка материала, сравнение результатов анализа с литературными данными дают основание для высокой достоверности выводов и заключений диссертационной работы.

Автором самостоятельно выполнены морфологический, иммуногистохимический, проточно-цитометрический анализы в строгом соответствии с принципом научных работ. Выводы сформулированы четко и лаконично, полностью соответствуют поставленным задачам и отражают их решение. Результаты диссертационной работы отражены 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.

## ОЦЕНКА СТРУКТУРЫ И СОДЕРЖАНИЯ РАБОТЫ

Диссертационная работа Чулковой С.В. построена в традиционном стиле, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, четырех глав полученных результатов, обсуждения, заключения и выводов. Объем диссертации составляет 415 страниц машинописного текста и содержит 230 таблиц и 91 рисунок, включая микрофотографии. Объем цитируемой литературы представлен 266 источниками.

В главе «Введение» автором представлена актуальность изучаемой проблемы, сформулированы цель и задачи исследования, продемонстрирована новизна и практическая значимость работы, указан личный вклад автора. Полученные в исследовании результаты отражены в положениях, выносимых на защиту, сформулированных четко и логично.

В главе «Обзор литературы» содержится исчерпывающая информация об имеющихся на сегодняшний день исследованиях по изучаемой проблематике. Достаточно подробно освещены аспекты местных иммунных реакций в опухоли, рассмотрены дискуссионные моменты, приведены достоинства и недостатки исследований с опорой на критический анализ по каждой нозологии. Достаточно сложным вопросом, который затрагивается автором, являются методы и критерии оценки характера интрадормальных реакций. Мнения в научном мире на этот счет расходятся. Автор обращает внимание, что остается дискуссионным вопрос, должны ли быть в приоритете оценки иммунные реакции в стромальном компоненте опухоли или только в паренхиматозном. Неоспоримый интерес вызывает раздел, посвященный костному мозгу, столь скрупулезно и весьма методично написанный автором. Это свидетельствует о глубокой проработке автором литературы по теме диссертации. Возможно, в последующем автору стоит оформить обзор в виде монографии. Читается обзор с большим интересом, замечаний к главе нет.

В главе «Материалы и методы» автором изложены основные методики, реактивы, антитела, используемые в работе, а также приведены примеры по оценке изучаемых параметров и дана клиническая характеристика больных, включенных в исследование. Используемый комплекс методов исследования соответствует мировому уровню.

В главах, посвященных Результатам собственных исследований, пошагово по каждой нозологии изложены данные сравнения и анализа, полученные в ходе исследования. Хотелось подчеркнуть, что автору удалось собрать уникальный материал образцов для одновременного анализа тканей костного мозга и тканей опухоли (всего 428 пациентов). Объем исследований подчеркивает список исследованных параметров иммунитета методом проточной цитометрии –

22 и иммуногистохимически – 17. Автором проводится сопоставление иммунологических параметров опухолей с их клиническими и морфологическими характеристиками. Вызывает уважение большой объем скрупулезного анализа по иммунофенотическим признакам, тщательному сопоставлению их с характером иммунных реакций как стромального, так и паренхиматозного компонента опухоли. Нельзя не отметить, что автору удалось убедительно показать правомочность такого отдельного исследования. Весьма важным акцентом в анализе взаимосвязей иммунофенотипа опухолей и местных иммунных реакций стало обнаружение значимой роли молекул главного комплекса гистосовместимости II класса. В свете последних успехов противоопухолевой иммунотерапии этот факт указывает на возможность стратификации больных, которые в перспективе могут иметь преимущество в лечении, а также потенциал для использования индукции экспрессии HLA молекул.

Наравне с обозначенным выше разделом столь же глубоко раскрыты иммуноморфологические аспекты костного мозга для пациентов с изученными типами опухолей, выявлены новые и, на мой взгляд, очень важные взаимосвязи, потенциально значимые в плане прогноза заболевания. К главам, посвященным по результатам исследования принципиальных замечаний нет.

Глава «Обсуждение» включает сопоставительный анализ полученных данных и данных литературы. Несмотря на достаточно подробный сопоставительный анализ, хотелось бы более увидеть в этом разделе более подробное описание экспериментальных работ по созданию препаратов, связанных с иммунофенотипом опухолей, поскольку это подчеркивает перспективность и важность собственного исследования. В целом же общая картина выявленных закономерностей, включая особенности иммунопоэза, при опухолях женской репродуктивной системы становится ясна и вполне понятна растущая необходимость в комплексном подходе оценки иммунологической реактивности организма.

Глава «Заключение» резюмирует результаты работы, расставляя акценты с учетом установленных особенностей по каждой нозологии.

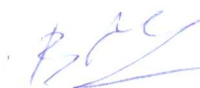
Выводы полностью отражают решение поставленных задач. Принципиальных замечаний к работе нет. В тоже время хотелось отметить, что формулировки как выводов, так и практических рекомендаций имеют обобщенный характер и не содержат четких показателей, позволяющих их использовать в клинической практике.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Чулковой Светланы Васильевны на тему «Особенности эффекторных звеньев иммунопоза при опухолях женской репродуктивной системы» является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, которая на основании выполненных автором исследований, содержит решение актуальной фундаментальной научной проблемы – определение иммунофенотипических особенности опухолей женской репродуктивной системы во взаимосвязи с местными иммунными реакциями и иммунопозом в костном мозге. Работа заслуживает положительной оценки. По своей актуальности, новизне, научной и практической ценности полученные результаты 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 искомой степени доктора медицинских 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.*

Заведующий научно-исследовательским отделом  
молекулярной биологии и экспериментальной  
терапии опухолей ФГБУ РНЦРР Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор  
(14.01.12. Онкология)  
«24» 11 2023 г.



Боженко Владимир Константинович

Подпись доктора медицинских наук, профессора Боженко Владимира Константиновича  
«заверяю»

Ученый секретарь  
ФГБУ РНЦРР Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор



Цаллагова Земфира Сергеевна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ РНЦРР Минздрава России) Адрес: 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д.86, Тел. 8 (499) 334-23-35  
E-mail: mailbox@rncrr.ru