

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующей онкологическим отделением федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» Кедровой Анны Генриховны 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

Проблема диагностики и лечения злокачественных опухолей женской репродуктивной системы остается одним из актуальных направлений в онкологии. Приложено немало усилий учеными всего мира, чтобы добиться улучшения результатов лечения данной категории больных. Это стало возможным благодаря новым знаниям, как в области фундаментальной онкологии, так и иммунологии. Следует констатировать, что исследование иммунологических аспектов при раке проводится широко и давно: много работ посвящено изучению эффекторных популяций лимфоцитов в опухоли и периферической крови. Вместе с тем, несмотря на накопленные знания, вопросов не убавляется и интерес к иммунодиагностике рака только нарастает. И, в первую очередь, это продиктовано внедрением новых методов исследования, а также приобретением знаний о биологическом разнообразии клеток рака, что, безусловно, делает трактовку тех или иных результатов затруднительной, а зачастую, и противоречивой. Поэтому единого мнения в отношении оценки лимфоидной инфильтрации опухоли пока не сформировалось, и еще много вопросов ждут своего решения. Без преувеличения можно сказать, что многие работы явились этапными, в которых, по сути, подведен итог «описательному периоду» местных иммунных реакций в опухоли. Сегодня перед научным сообществом ставятся другие задачи. Анализ взаимосвязей лимфоидных реакций в опухоли с клиничко-морфологическими и иммунофенотипическими параметрами, изучение корреляций с показателями иммунопоэза и гемопоэза, выявление и обоснование прогностической значимости, поиск возможных путей иммунного таргетирования. Собственно именно этим задачам при опухолях женской репродуктивной системы и посвящена диссертационная работа Чулковой Светланы Васильевны, поэтому ее актуальность вполне очевидна.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

В диссертационной работе впервые изучен широкий спектр иммунофенотипических признаков клеток рака при опухолях женской репродуктивной системы в комплексе с интратуморальными иммунными реакциями. Установлены взаимосвязи иммунофенотипа опухолей с характером местных иммунных реакций, а также показана их корреляция с клиническими и морфологическими параметрами опухолей женской репродуктивной системы. Впервые выявлены корреляции HLA фенотипа с прогнозом, показаны корреляции лимфоидных популяций костного мозга с интратуморальными иммунными реакциями. Автором впервые представлена картина морфологических и иммунологических характеристик костного мозга при опухолях женской репродуктивной системы, а также установлены их взаимосвязи с клинико-морфологическими особенностями опухолей. Кроме того, в исследовании впервые проанализированы связи эффекторных популяций костного мозга с показателями миелограммы, и выявлены их корреляции. Таким образом, результаты работы открывают новые горизонты в понимании и оценке иммунной реактивности организма при опухолях женской репродуктивной системы, а их актуальность и новизна не вызывает сомнений.

ОБОСНОВАННОСТЬ И ДОСТОВЕРНОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ, ВЫВОДОВ И ПРАКТИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

В диссертационную работу включено достаточное количество клинического материала, который представлен образцами опухолевой ткани соответствующих нозологий и костным мозгом. Исследование выполнено с применением современных иммунологических и морфологических методов диагностики, с использованием широкой панели моноклональных антител, что позволяет в полном объеме и достаточно достоверно получить представление об иммунофенотипе опухолей, характере местных иммунных реакций и детально охарактеризовать лимфоидные популяции костного мозга. Иммуногистохимический и проточно-цитометрический анализы выполнены в соответствии с принципом научных исследований. Всего в работе набрано и статистически обработано 428 наблюдений, что позволило грамотно сравнить и описать результаты исследования. Сопоставление с мировыми данными, последовательный и логичный анализ с привлечением современных методов обработки и интерпретации данных в зависимости от клинико-морфологических и иммунологических аспектов на высоком методическом уровне позволяют судить о тщательной обоснованности и высокой достоверности результатов и заключений диссертационного исследования. Полученные в работе результаты опубликованы автором в 15 научных изданиях,

13 из которых рекомендованы ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертационного исследования. Выводы сформулированы емко и четко, соответствуют поставленным задачам, полностью отражая их решение.

ОЦЕНКА СТРУКТУРЫ И СОДЕРЖАНИЯ РАБОТЫ

Диссертационная работа Чулковой Светланы Васильевны написана в классическом стиле хорошим литературным языком, занимает 415 страниц машинописного текста, иллюстрирована 230 таблицами и 91 рисунком, включает в себя введение, обзор литературы, главы по результатам собственного исследования, обсуждение, заключение и выводы. В списке литературы насчитывается 266 источников, включая зарубежных и отечественных авторов.

В главе «Введение» автором обосновывается актуальность темы исследования, формулируются цель и задачи, приводится теоретическая и практическая значимость работы и ее новизна, обозначается личный вклад автора. Положения, выносимые на защиту, резюмируют полученные результаты согласно концепции диссертационной работы.

Глава «Обзор литературы» начинается автором с интересной исторической справки об ученых иммунологах, достижениях в области исследования антигенной структуры опухолевой клетки и ее иммунного окружения, постепенно погружая в известные на сегодняшний день аспекты противоопухолевого ответа, разворачивая сведения о методологии учета интратуморальных реакций. Приводя результаты исследований, автор анализирует, сопоставляет преимущества и возможные перспективы методов, а также планомерно освещает и сведения по структуре иммунных реакций и особенностям фенотипа клеток рака при изучаемых нозологиях. Справедливо отметить, что среди множества вопросов, вытекающих из проблемы, главный и интригующий обозначается довольно четко. Это вопрос о клинической значимости отдельных субпопуляций интратуморальных лимфоцитов, что может служить прогностическим базисом в будущем, в особенности потому, что иммунотерапия прочно входит в практику и требуется обозначение критериев ее эффективности. Автор достаточно детально останавливается на молекулах главного комплекса гистосовместимости, что подчеркивает его глубокий интерес и высокие компетенции в изучаемой проблеме. Их роль сложно переоценить. Дело в том, что рассматривается возможность индукции этих молекул, что может способствовать возобновлению здорового иммунного окружения и его отклику на антигенную стимуляцию. Не менее интересно и тщательно представлен раздел литературного обзора по костному мозгу, изучению которого сейчас уделяется все больше внимания.

В главах, посвященных результатам исследования, приводится исчерпывающая информация касательно анализа и сопоставления данных с клиническими, морфологическими, иммунологическими параметрами опухолей. Автором проводится большая и тщательная работа, аналитическая составляющая которой впечатляет. Четко и объективно оценивая полученные результаты, автор выводит закономерности и в каждом из разделов резюмирует данные, сопровождая микрофотографиями и диаграммами. Интересна показанная автором взаимосвязь эффекторных лимфоидных популяций костного мозга и первичной опухоли. Этот факт ранее не изученный, и в этом большое упущение. Ведь костный мозг является центральным звеном иммунопоэза и в последние годы мы видим, что внимание ученых фокусируется не только на первичной опухоли, что подчеркивает важность и актуальность полученных в данном исследовании результатов.

В главе «Обсуждение» автор проводит критический анализ собственных результатов и сопоставляет их с данными литературы, ведя диалог с читателем, планомерно раскрывая собственные суждения по каждому из рассматриваемых вопросов. Глава читается с большим интересом и оставляет благоприятное впечатление. Одним из важных моментов, на котором останавливается автор, является вопрос о преимуществах отдельного изучения интратуморальных реакций в строме и в паренхиме опухоли, довольно убедительно демонстрирует факты в пользу данного исследования. А также подчеркивает важность комплексной оценки иммунофенотипических характеристик опухоли и ее местных иммунных реакций, что могло бы быть полезным и перспективным. Такое иммунное профилирование опухоли в сочетании с оценкой лимфопоэза вызывает большой интерес и раскрывает практическую значимость диссертационной работы.

В главе «Заключение» автор четко и лаконично суммирует полученные результаты. Выводы логично вытекают из поставленных задач, четко сформулированы. Принципиальных замечаний к работе нет.

Заключение

Диссертационная работа Чулковой Светланы Васильевны на тему «Особенности эффекторных звеньев иммунопоэза при опухолях женской репродуктивной системы» является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, содержащей решение крупной научной проблемы в развитии перспективного направления – комплексной оценке взаимосвязей иммунофенотипических особенности опухолей, характера местных иммунных реакций и иммунопоэза в костном мозге. Полученные результаты 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, 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.

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Академии последипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА, заведующий отделением онкологии ФГБУ ФНКЦ ФМБА, Главный внештатный специалист по онкологии ФМБА, Лауреат Премии Правительства РФ (14.01.12. Онкология)

«27» 11 2023 г.

/Кедрова Анна Генриховна/

Подпись д.м.н. Кедровой А.Г. «заверяю»

Зам. генерального директора
по научной работе и медицинским технологиям
ФГБУ ФНКЦ ФМБА
к.м.н.



/Смирнов Александр Вячеславович/

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства"

Россия, 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, д.28 Тел: +7 (495) 145 60 54

E-mail: info@fnkc-fmba.ru