

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, руководителя отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации Зикиряходжаева Азизжона Дилшодовича на диссертационную работу 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 темы исследования

Известно, что заболеваемость злокачественными опухолями женской репродуктивной системы, как в России, так и во всем мире прочно удерживает лидирующие позиции. Исследования, направленные на изучение молекулярно-биологических особенностей этих опухолей являются крайне актуальными на сегодняшний день и все больше завоевывают внимание ученых, поскольку, в связи с внедрением современных диагностических методов, стала возможной более тонкая и тщательная оценка механизмов их развития и прогрессии. Последнее ложится в основу разработки персонифицированных подходов лечения с учетом индивидуальных биологических свойств опухоли, которые стремительно набирают популярность и научную доказательную базу.

Прогресс в этом направлении связан с активным изучением иммунного реагирования организма онкологического больного, что, безусловно, открывает новые перспективы в выборе инструментов воздействия на опухоль. Надо отметить, что иммунная реактивность имеет связь с биологическими свойствами опухоли. В мировой науке данной проблематике посвящено немало исследований, но понимание значимости иммунофенотипа в клиническом течении опухоли пришло сравнительно недавно. Более того, с открытием этого направления вопросов только прибавилось, ответ на которые предстоит еще дать.

В этой связи диссертационная работа С.В. Чулковой, посвященная изучению иммунофенотипических характеристик опухолей в их взаимосвязи с иммунными местными реакциями на сегодняшний день является крайне актуальной и значимой, в особенности с привлечением нескольких иммунологических методов исследования, на новом методологическом уровне, который может представить комплексное видение системы взаимодействия опухоль – организм.

Научная новизна

Автором выполнено оригинальное исследование, которое посвящено комплексному изучению особенностей интратуморальных иммунных реакций и иммунной системы костного мозга при опухолях женской репродуктивной системы. Впервые исследован широкий спектр иммунофенотипических признаков опухолей во взаимосвязи с их морфо-клиническими параметрами. Установлено, что, экспрессионный фенотип опухоли имеет строгую связь с характером местных иммунных реакций. Это касается как молекул главного комплекса гистосовместимости HLA-I и II класса, так и трансферриновых рецепторов, а также молекул $\beta 1$ интегринов CD29, FAS/APO лиганда CD95. В ходе исследования автором впервые представлена иммунологическая и морфологическая характеристика костного мозга при опухолях женской репродуктивной системы. Впервые описаны корреляции показателей миелограмм с лимфоидными популяциями костного мозга, что абсолютно новый, ранее неизученный, факт. Впервые выявлено, что они находятся во взаимосвязи как с клиническими, так и морфологическими характеристиками опухолей. Кроме того, установлены корреляции между интратуморальными иммунными реакциями в первичной опухоли и эффекторными популяциями костного мозга. Следует отметить, что эти результаты раскрывают особенности иммунопоза у больных с опухолями женской репродуктивной системы и дают почву для дальнейших исследований в рамках указанной проблематики, а новизна полученных результатов не вызывает сомнений.

Обоснованность и достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне, с привлечением современных методов, которые позволяют провести комплексное изучение и сформировать детальное представление о структуре интратуморальных иммунных реакций и их ассоциации с иммунофенотипами опухолей, а также проанализировать особенности иммунопоза у больных опухолями женской репродуктивной системы. В работе изучены образцы первичной опухоли и костного мозга 428 больных опухолями женской репродуктивной системы. Тщательно продуманный дизайн исследования, большой клинический материал, его грамотная характеристика, последовательность этапов исследования и сравнение собственных результатов с мировыми данными, позволяют судить о высокой достоверности заключений, полученных в диссертационной работе.

Анализ выполнен с использованием адекватных статистических методов, что полностью соответствует предъявляемым требованиям к научным работам.

По теме диссертации опубликованы 15 работ, 13 из которых представлены в научных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки Российской Федерации для публикации основных результатов исследований.

Выводы аргументированы, соответствуют поставленным задачам, и вытекают из проведенных автором исследований.

Оценка структуры и содержания работы

Диссертационная работа Чулковой С.В. написана в традиционном стиле, изложена на 413 страницах машинописного текста. Состоит из введения, литературного обзора, характеристики больных и методов исследования, описания собственных результатов, обсуждения, заключения и выводов. Работа иллюстрирована 228 таблицами и 91 рисунком. Список литературных источников содержит 266 публикаций. Замечаний к структуре диссертации нет.

Во введении автором лаконично обоснована актуальность изучаемой проблемы, поставлена цель и четко сформулированы задачи исследования, описана новизна и практическая значимость работы. Положения, выносимые на защиту, вытекают из полученных результатов исследования в соответствии с концепцией диссертации.

Обзор литературы написан хорошим литературным языком. В нем подробно изложены зарубежные и отечественные исследования, касательно иммунофенотипа опухолей и интратуморальных реакций, а также чрезвычайно интересной и сложной области исследований костного мозга. Автор демонстрирует прекрасную эрудицию, критическое мышление и стремление к глубокому анализу изучаемой проблемы. Обзор читается легко и увлекает читателя в размышления о перспективе исследования по теме научного труда.

В главе «Материалы и методы» приводится исчерпывающая информация о спектре изучаемых параметров первичной опухоли и костного мозга, используемых методах, применение которых в комплексе позволяет тщательно и всесторонне проанализировать иммунофенотипические особенности опухолей, характер местных иммунных реакций и иммунопоза в костном мозге.

Результаты собственных исследований представлены пятью главами, в которых подробно изложены выявленные закономерности путем комплексного сопоставления и скрупулезного анализа по каждой нозологии. Прекрасная иллюстрированность разделов облегчает восприятие материала и делает прочтение понятным и увлекательным. Особое внимание привлекает раздел по исследованию лимфоидных популяций в костном мозге, поскольку он является одним из интригующих, а полученные в ходе анализа данные заставляют по-новому взглянуть на взаимоотношение опухоль-организм, раскрывая особенности иммунологической реактивности при опухолях женской репродуктивной системы.

Глава обсуждение заслуживает особого внимания, поскольку содержит не только обобщение и интерпретацию результатов исследования, но глубокий анализ, пошаговое сопоставление с литературными данными, собственные

размышления в отношении выявленных закономерностей их взаимосвязи и потенциальным применением в клинической практике. И в этом контексте неподдельный интерес вызывают сведения об изучаемых на сегодняшний день препаратах, использование которых с учетом иммунофенотипического портрета опухоли могли бы принести пользу. На мой взгляд, такая перспектива весьма заманчива, и автор совершенно прав, приводя данные исследования в обсуждении. Это дополнительно свидетельствует о его прекрасной осведомленности и значимости диссертационной работы. Лично мне, как практикующему врачу, крайне важно быть уверенным, что подобного рода исследования позволят нам получать наиболее оптимальные результаты лечения в скором будущем.

В заключении автор лаконично подводит итоги выполненной работы. Выводы полностью соответствуют поставленным задачам. 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, в которой разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как крупное новое достижение в развитии перспективного направления в области иммунодиагностики опухолей – раскрытие взаимосвязей иммунофенотипических особенности опухолей, характера местных иммунных реакций и иммунопоэза в костном мозге. Поученные 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.*

Заведующий отделением онкологии
и реконструктивно-пластической хирургии
молочной железы и кожи
МНИОИ им. П.А. Герцена –
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор
(14.01.12. Онкология)
«27» 11 2023 г.

Зикирходжаев Азизжон Дильшодович

Подпись д.м.н. профессора Зикирходжаева А. Д. заверяю

Ученый секретарь
МНИОИ им. П.А. Герцена –
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России



Жарова Елена Петровна

Московский научной-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена (МНИОИ имени П.А. Герцена) – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Адрес: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д.3. Тел. +7 (495) 150-11-22 E-mail: mnioi@mail.ru +7 (495) 150-11-22