

В диссертационный совет ПДС 0300.027 при Федеральном государственном автономном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

ОТЗЫВ

Официального оппонента, профессора, доктора медицинских наук, руководителя научно-исследовательского отдела молекулярной биологии и экспериментальной терапии опухолей Российского научного центра рентгенорадиологии, Боженко Владимира Константиновича

на диссертацию Джуманиязовой Энар «Исследование клеточного состава и молекулярных сигнатур плоскоклеточного рака головы и шеи до и после воздействия протонной терапии», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 1.5.22.

Клеточная биология, 3.1.6 Онкология, лучевая терапия

Актуальность исследования

Плоскоклеточный рак головы и шеи входит в десятку наиболее распространенных злокачественных новообразований во всем мире, для которого характерны поздняя диагностика, быстрое прогрессирование и резистентность к противоопухолевым стратегиям лечения. Высокая частота рецидивов и относительной резистентности к противоопухолевому лечению обуславливают необходимость изучения не только опухолевой ткани, но и ткани перитуморальной области, что и сделано в диссертационной работе Джуманиязовой Э. Кроме сравнения клеточного состава опухолевой и перитуморальной тканей плоскоклеточного рака головы и шеи представлены и радиоиндуцированные ответы обеих типов тканей на протонное облучение, что особенно важно для понимания причин локорегионарного прогрессирования.

На сегодняшний день работы, посвященные эффектам протонной терапии весьма актуальны ввиду физических преимуществ данного типа лучевой терапии, позволяющих снизить дозы облучения в нормальных тканях, а следовательно, решить ряд важных задач радиотерапии—улучшить результаты лечения, снизив вероятность возникновения ранних и поздних лучевых реакций, и увеличить тем самым как показатели долгосрочной выживаемости, так и качества жизни пациента. Исследование биологических эффектов протонной терапии послужат основой для ее широкого распространения в клинической практике, а выявленные дифференциально

экспрессирующиеся гены позволят персонализировать подбор оптимального варианта лучевой терапии, что значительно улучшит качество жизни пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи.

Достоверность и научная новизна исследования

Достоверность результатов работы подтверждена объемом проведенных исследований, репрезентативностью выборки пациентов, использованием современных методов исследования (гистологическое и ИГХ исследование, проточная цитометрия, транскриптомный анализ, полимеразная цепная реакция в реальном времени). Клинические эффекты протонной терапии оценивались с помощью компьютерной томографии и/или магнитно-резонансной томографии. В диссертации представлена подробная характеристика материала и методов экспериментального и клинического исследования, представлены и проанализированы результаты исследования.

Научная новизна исследования очевидна, т.к. автором впервые охарактеризованы изменения клеточного состава опухолевой и перитуморальной тканей плоскоклеточного рака головы и шеи, индуцированные сканирующим пучком протонов.

В работе Джуманиязовой Э. приведены уникальные результаты транскриптомного анализа клеток плоскоклеточного рака головы и шеи и клеток ткани перитуморальной области до и после облучения сканирующим пучком протонов и описаны изменения активности ключевых сигнальных каскадов.

На основании сопоставления клинических эффектов и результатов транскриптомного анализа выявлены дифференциально экспрессирующиеся гены *KR1*, *KR6B* и *KR16* в перитуморальной ткани у пациентов с благоприятным и неблагоприятным ответом на протонную терапию. Выявленные гены, могут быть рассмотрены в качестве потенциальных прогностических биомаркеров ответа на протонную терапию.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа Джуманиязовой представляет собой самостоятельное научное исследование, выполненное в соответствии с современными требованиями. Автором грамотно спланирован дизайн исследования, ясно и четко сформулированы цель и задачи. Работа выполнена на достаточном количестве биологического материала, полученного от 80 пациентов. Джуманиязовой использованы современных

методы исследования такие как: гистологическое и ИГХ исследование, проточная цитометрия, секвенирование нового поколения, транскриптомный анализ, полимеразная цепная реакция в реальном времени; клинические эффекты протонной терапии оценивались с помощью компьютерной томографии и/или магнитно-резонансной томографии.

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, основаны на фактических данных, соответствуют поставленным целям и задачам и наглядно продемонстрированы в таблицах и рисунках. Используемые современные методы исследования, применение адекватных методов статистической обработки данных, бесспорно, свидетельствуют о высокой степени обоснованности сформулированных автором научных положений и выводов.

Ценность для науки и практики результатов работы

Полученные результаты бесспорной ценностью, поскольку впервые описаны эффекты протонного облучения не только на опухолевую, но и на ткань перитуморальной области, а именно она является источником рецидивов и прогрессирования. Результаты транскриптомного анализа способствуют комплексному осмыслению патогенетических механизмов, лежащих в основе развития, прогрессирования и рецидивирования плоскоклеточного рака головы и шеи. Выявленные дифференциально экспрессирующиеся гены *KR1*, *KR6B* и *KR16* могут послужить прогностическими биомаркерами ответа на протонную терапию, их использование приведет к правильной маршрутизации пациентов и снижению нагрузки на отделения протонной терапии. Таким образом, значение полученных результатов диссертационного исследования Джуманиязовой для науки и практического здравоохранения не вызывает сомнений.

Общая характеристика диссертации

Диссертационная работа Э. Джуманиязовой построена по традиционному принципу, изложена на 203 страницах машинописного текста. Материалы и методы исследования адекватны поставленным задачам; сделанные автором выводы и вынесенные на защиту положения соответствуют полученным результатам. Работа иллюстрирована 49 рисунками и 29 таблицами. Список литературы включает в себя 368 источников. По материалам диссертации опубликовано 14 работ, из них 7 статей в журналах, входящих в перечень РФ рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Во **введении (первая глава)** автор в логической последовательности раскрывает актуальность темы, чётко и конкретно определяет цель и задачи исследования, отражает научную новизну и практическую значимость работы.

Во **второй главе** диссертации автором изложен аналитический обзор литературы на 33 страницах, который имеет единую концепцию и план написания, включая вопросы этиологии, клеточного состава, молекулярных сигнатур плоскоклеточного рака головы и шеи и описанием известных биологических эффектов протонной терапии. Анализ имеющихся данных проведен автором глубоко, подробно, в логической последовательности, рассмотрено большое количество современных научных работ.

Третья глава объемом 17 страниц посвящена описанию материала и методов экспериментального и клинического исследования. В ней отражены дизайн исследования, методы исследования опухолевой и перитуморальной тканей, а также статистической обработки полученных данных. Строение и клеточный состав опухолевой ткани и ткани перитуморальной области были исследованы методами гистологического, иммуногистохимического анализа, а также методом проточной цитометрии.

Облучение пациентов проводили в Медицинском радиологическом научном центре им А. Цыба (филиал НМИЦ Радиологии) на комплексе протонного излучения «Прометеус». После облучения сканирующим пучком протонов суммарной очаговой дозой (СОД) 10 Гр повторно были получены и исследованы биоптаты опухолевой и перитуморальной тканей, и оценены радиоиндуцированные изменения строения и клеточного состава тканей. Кроме этого, проведен транскриптомный анализ клеток ткани опухоли и ткани перитуморальной области до и после ПТ методом секвенирования нового поколения с последующей биоинформатической обработкой полученных данных. Выявленные дифференциально экспрессированные гены были верифицированы с помощью полимеразной цепной реакции.

Клинические эффекты ПТ оценивали с помощью инструментальных методов исследования таких как, компьютерная томография и магнитно-резонансная томография.

Четвертая глава на 75 страницах посвящена детальному описанию результатов исследования. Все полученные результаты продемонстрированы в виде графиков и таблиц.

Пятая глава на 20 страницах посвящена обсуждению полученных результатов экспериментального и клинического исследований,

сопоставлению с данными литературы, включает в себя элементы дискуссии, содержит подтверждение актуальности исследования, обоснование цели и задач, подробный анализ полученных результатов.

Выводы соответствуют поставленным задачам и отражают полученные результаты.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

По материалам диссертации опубликовано 14 работ, из них 7 статей в журналах, входящих в Перечень РФ рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и ученой степени доктора наук, а также 5 тезисов в материалах конференций и 2 патента. Работы, опубликованные соискателем в полной мере излагают материал, представленный в диссертации.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации адекватно отражает содержание исследования, в нем содержатся все необходимые сведения об организации, в которой выполнялась диссертация, об оппонентах и ведущей организации, о научных руководителях, приводится список публикаций автора диссертации, в которых отражены основные научные результаты диссертации.

Замечания

Вывод 1. Насколько обоснован и подтвержден вывод, что: **«Несмотря на гистологическую картину, соответствующую нормальной ткани, в образцах перитуморальной ткани были выявлены опухолевые стволовые клетки CD44+, ALDH1A1+ (которые служат источником локорегионарных рецидивов), чем доказывается факт возможности рецидивирования из клеток с таким фенотипом?»**

Вывод 4 не соответствует поставленным задачам и цели исследования, т.к. определение клинической эффективности метода протонной терапии не являлось целью исследования.

В работе присутствует ряд стилистических, орфографических и оформительских погрешностей.

Вышеуказанные замечания не имеют принципиального характера и не умаляют значимость проделанной автором работы, целью которой явилась морфофункциональная характеристика тканей опухоли и перитуморальной области плоскоклеточного рака головы и шеи при облучении протонами для определения маркеров ответа на протонную терапию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационное исследование Джуманиязовой Энар на тему: «Исследование клеточного состава и молекулярных сигнатур плоскоклеточного рака головы и шеи до и после воздействия протонной терапии» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи: описаны радиоиндуцированные эффекты протонной терапии в опухолевой и перитуморальной тканях плоскоклеточного рака головы и шеи, а также найдены молекулярно-генетические сигнатуры в ткани перитуморальной области, ассоциированные с ответом пациентов на протонную терапию, что ценно для персонализации противоопухолевого лечения.

Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора/кандидата медицинских наук, согласно п. 2.1 раздела II (докторская) п. 2.2 раздела II (кандидатская) Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного ученым советом РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а её автор, Джуманиязова Энар, заслуживает присуждения ученой степени кандидата наук по специальностям 1.5.22. – Клеточная биология, 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия.

Официальный оппонент:

Профессор, доктор медицинских наук, руководитель научно-исследовательского отдела молекулярной биологии и экспериментальной терапии опухолей Российского Научного Центра Рентгенорадиологии,

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация: 14.01.12 – Онкология

Боженко Владимир Константинович

Адрес места работы:

117997, г. Москва, ул. Профсоюзная 86,

mailbox@rncrr.ru

Тел. +7(495)333-91-20

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Подпись профессора, д.м.н. Боженко В.К. заверяю
Ученый секретарь ФГБУ РНЦРР Минздрава России,
проф., д.м.н.

Цаллагова З.С.

16.02.2024

