

ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертацию Джалиловой Джулии Шавкатовны на тему:
«Клеточные и молекулярно-биологические механизмы взаимосвязи
воспаления, опухолевого процесса и устойчивости к гипоксии»,
представленную на соискание ученой степени доктора биологических
наук
по специальности 1.5.22. Клеточная биология

Актуальность темы исследования.

Диссертационная работа Джалиловой Джулии Шавкатовны посвящена исследованию влияния индивидуальной устойчивости организма к гипоксии на развитие таких патологических процессов, как воспаление и опухолевый рост. Развитие гипоксии сопровождается экспрессией важных регуляторных белков – факторов, индуцируемых гипоксией (HIFs), которые в норме стимулируют экспрессию генов, способствующих выживанию в условиях низкого содержания кислорода, например, стимулируют ангиогенез. Развитие и быстрый рост злокачественных опухолей, особенно карцином, часто сопровождается развитием гипоксии и соответственно повышением экспрессии HIFs. В процессе развития и прогрессии опухолей активация HIFs стимулирует ангиогенез, способствует изменениям метаболизма клеток, повышает способность опухолевых клеток к инвазии и метастазированию. Поэтому одним из новых ключевых направлений противоопухолевой терапии в настоящее время является поиск агентов, ингибирующих HIFs. Такие лекарственные препараты – ингибиторы HIFs, как правило, оказывают системное действие на организм и, кроме того, при доклинической и клинической оценке их эффективности не учитывается исходная устойчивость организма к гипоксии, а также исходный уровень активности HIF и других генов, регулирующих ответ на гипоксическое воздействие. Возможно, этим определяется достаточно низкая эффективность таких препаратов. Глубокое понимание механизмов, регулирующих взаимосвязь развития опухолей и связанного с ним системного воспаления с

индивидуальной устойчивостью организма к гипоксии, и разработка подходов к их целенаправленному контролю представляют собой одни из наиболее перспективных направлений создания новых эффективных стратегий терапии злокачественных опухолей. Таким образом, актуальность темы диссертационного исследования очевидна.

Новизна исследования и полученных результатов.

Автором была поставлена цель установить клеточные и молекулярно-биологические механизмы взаимосвязи исходной устойчивости к гипоксии, воспаления, инициации и прогрессии опухолей. Постановка такого вопроса основана на том, что, несмотря на очевидную связь опухолевой прогрессии с развитием гипоксии, до сих пор исходная устойчивость организмов к недостатку кислорода не рассматривалась, как фактор, который может определять развитие опухолей разных гистогенетических типов. Поэтому сама постановка вопроса является оригинальной. Работа направлена на исследование взаимосвязи таких сложных процессов, как устойчивость к гипоксии, воспаление и опухолевый рост, что предполагает исследование каждого из этих процессов. Чтобы адекватно ответить на поставленные вопросы, автор проводил исследования на очень разных уровнях – начиная с анализа экспрессии генов, связанных с гипоксией у высоко и низко устойчивых животных, и анализа изменения уровня белков для оценки воспалительного ответа методом Вестерн-блоттинга, проведение исследования на клеточном уровне, работа с животными для выделения их в группы по устойчивости к гипоксии, и стимулирование развития колоректального рака, глиобластомы и карциномы легких, блестящий гистологический анализ изменения тканей, 3D реконструкция опухолей головного мозга, иммуногистохимический анализ (оценка пролиферации с помощью окрашивания антителами к Ki-67). Автора отличает очень продуманный и тщательный подход к ответу на поставленные вопросы. Например, оценка развития острого и хронического колита у мышей с разной

устойчивостью к гипоксии была выполнена не только по проявлениям болезни или гибели животных, но и по гистологии тимуса, ободочной кишки, морфометрическим исследованиям селезенки. Для оценки воспалительного ответа были выполнены биохимическая оценка окислительного стресса и клинический анализ крови. Таким образом, представленная работа – это комплексное многоуровневое исследование позволившее установить зависимость темпов опухолевого процесса и выраженности связанного с ним системного воспаления от индивидуальной устойчивости организма к гипоксии.

В результате исследования получены новые данные о различиях устойчивости к гипоксии лабораторных животных в разные периоды постнатального онтогенеза, и установлено, что наибольшая чувствительность к недостатку кислорода наблюдается у животных препубертатного периода. Выявлена связь тяжести язвенного колита с исходной устойчивостью животных к гипоксии. Впервые показано, что темпы инициации и прогрессии опухолей зависят от исходной устойчивости организма к гипоксии, и прогрессия опухолей у низкоустойчивых животных сопровождается развитием выраженного системного воспалительного ответа. Низкоустойчивые к гипоксии животные характеризуются провоспалительным фенотипом, что послужило основой для выявления предикторов низкой устойчивости к недостатку кислорода. Автором предложен оригинальный подход, основанный на оценке индивидуальной устойчивости организма к гипоксии *ex vivo*, который является инновационным и перспективным для клинического использования.

В работе впервые установлены клеточные и молекулярно-биологические механизмы взаимосвязи исходной устойчивости организма к гипоксии, воспаления, инициации и прогрессии опухолей. Показано, что темпы инициации и прогрессии опухолей, а также выраженность ассоциированного с опухолевым процессом системного воспалительного ответа зависят от

исходной устойчивости организма к гипоксии, что необходимо учитывать при разработке новых подходов к персонализированной терапии опухолей у человека. Разработанный автором метод определения устойчивости к гипоксии по спонтанной и стимулированной продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов может быть использован для определения устойчивости к недостатку кислорода у лиц экстремальных профессий, связанных с пребыванием в условиях высокогорья.

Объем и содержание работы.

Диссертационная работа имеет логичный, структурированный и заверченный характер, отличается полнотой представленного материала. Диссертация состоит из введения, четырех основных глав («Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты и их обсуждение» и «Общее обсуждение»), заключения, выводов, списка литературы и приложений. Объединение результатов и обсуждения представляется логичным, т.к. позволяет автору определить место каждого из полученных результатов в современной науке, что, учитывая огромный материал, при другом изложении было бы затруднительно. Диссертация изложена на 512 страницах (в двух томах) и содержит 176 рисунков, 99 таблиц и 1163 источника литературы, что в полной мере соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям.

Обзор литературы очень полный и хороший, дополнен отличными схемами и дает представление о состоянии проблемы на настоящий момент.

Глава Материалы и методы: как было сказано выше, производит огромное впечатление количество и разнообразие примененных подходов и методов. Все использованные методы изложены очень подробно, что демонстрирует полное владение автором этими методами. Также представлены схемы проведения экспериментов, облегчающие восприятие материала. Все результаты были обработаны статистически для подтверждения достоверности полученных данных.

В главе «Результаты и их обсуждение» автор последовательно излагает результаты экспериментов по установлению взаимосвязи между устойчивостью к гипоксии, окислительным стрессом и содержанием провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у новорожденных, препубертатных и половозрелых самцов крыс Вистар; демонстрирует разницу между низко и высокоустойчивыми у гипоксии животными по уровням экспрессии *Hif1a*, *Nfkb* и *Vegf* в печени, содержанию белка HIF-1α в сыворотке крови и числу нейтрофилов в легких; а также по клиническим проявлениям и морфологической характеристике язвенного и воспалительного процессов в ободочной кишке и морфофункциональным особенностям иммунной системы при остром колите; показывает, что развитие разных гистогенетических типов опухолей – колоректального рака, глиобластомы, карциномы легких также зависят от индивидуальной устойчивости к гипоксии. Для выяснения вопросов о связи воспалительных реакций выполнен анализ молекулярно-биологических особенностей макрофагов и уровня продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у высокоустойчивых и низкоустойчивых к гипоксии самцов крыс Вистар, определены биомаркеры устойчивости к недостатку кислорода самцов крыс Вистар без сублетального воздействия в барокамере.

Автор убедительно демонстрирует, что низкоустойчивые к гипоксии организмы являются группой риска, у которых выше темпы инициации и прогрессии опухолей на фоне хронического воспаления и более выражен ассоциированный с развитием опухолей системный воспалительный ответ, который определяет гибель животных. Полученные в работе данные вносят значительный вклад в понимание роли индивидуальной устойчивости организма к гипоксии в развитии опухолей и связанного с ними воспаления, и свидетельствуют о необходимости определения групп риска перед применением ингибиторов HIFs. Понимание роли индивидуальной

устойчивости организма к гипоксии в развитии опухолей и связанного с ними воспаления крайне важно для персонализированной медицины. Персонализированное использование ингибиторов HIFs вместе с хирургическими и медикаментозными подходами у пациентов с учетом их индивидуальной устойчивости к гипоксии позволит оптимизировать лечение опухолевых заболеваний.

Глава «Общее обсуждение» суммирует все полученные результаты и позволяет автору представить итоговые схемы, демонстрирующие механизмы взаимосвязи индивидуальной устойчивости к гипоксии с прогрессией опухолей и связанных с этим воспалением. Выводы хорошо сформулированы и полностью вытекают из полученных результатов.

В разделе «Приложения» приведены рабочие таблицы и оригинальные блоты, что дает возможность читателям ознакомиться с рабочими материалами и повышает ценность и достоверность представленной работы.

Отдельно хочется отметить высокое качество рисунков – замечательные гистологические картинки и содержательные и интересные схемы, объясняющие результаты и показывающие выдвинутые автором гипотезы о вовлеченных молекулярных механизмах.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Представленная работа является самостоятельным научным исследованием, которое выполнено на большом по объему материале и высоком методическом и методологическом уровнях. Экспериментальные группы животных стандартизированы по массе, возрасту и полу. Применен комплекс современных, адекватных для решения поставленных задач методов, включающих гистологические, морфометрические, иммуногистохимические, цитологические и биохимические исследования, ПЦР и статистические методы. Все это позволяет считать полученные результаты достоверными, а научные положения и выводы обоснованными.

Достоверность выводов подтверждается опубликованием результатов исследования в 24 печатных работах в ведущих высокорейтинговых научных журналах, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ им. М.В. Ломоносова по специальности 1.5.22. Клеточная биология, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и ученой степени доктора наук. Результаты работы были представлены в виде устных и стендовых докладов на многочисленных конференциях, в том числе международных. Получено 2 патента РФ на изобретения. Следует отметить, что работа была поддержана несколькими грантами, в том числе грантом Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук, грантом Российского научного фонда, грантом Фонда содействия инновациям УМНИК-2022. Все сформулированные автором положения, выносимые на защиту, логично вытекают из полученных результатов и подкреплены данными экспериментальных исследований. В автореферате и опубликованных работах отражены основные положения диссертации, работа обладает внутренним единством.

У меня не возникло существенных замечаний по представленной работе, кроме того, что часть диаграмм очень мелкие, но это объясняется необходимостью демонстрации большого количества данных.

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальности 1.5.22. Клеточная биология (по биологическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова. Диссертационное исследование оформлено согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание

ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук
Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель Джалилова Д.Ш. заслуживает присуждения
ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.22.
Клеточная биология.

Официальный оппонент:

Доктор биологических наук,
ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов канцерогенеза НИИ
канцерогенеза Федерального государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени
Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Александрова Антонина Юрьевна

01.12.2025

Контактные данные:

тел.: +7 (499) 342 53 11, e-mail: a.alexandrova@ronc.ru
Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена диссертация:
03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

Адрес места работы:

115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24,
Федеральное государственное бюджетное учреждения
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Тел.: +7(499)3425311; e-mail: a.alexandrova@ronc.ru

Подпись ведущего научного сотрудника лаборатории механизмов канцерогенеза
НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России
А.Ю. Александровой удостоверяю:

Ученый секретарь
НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России
Кандидат биологических наук

М.В. Гудкова