

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

Актуальность и новизна исследования

Работа посвящена анализу роли индивидуальной устойчивости к гипоксии в формировании воспалительного фона, регуляции опухолевой прогрессии и особенностях системного иммунного ответа. Актуальность темы не вызывает сомнений: гипоксия, хроническое воспаление и HIF-опосредованные пути лежат в основе патогенеза большинства злокачественных новообразований. На современном этапе исследования в мировой литературе сосредоточены в основном на роли внутриопухолевой гипоксии, тогда как влияние конституциональной, врождённой устойчивости организма к гипоксическому стрессу остаётся практически неизученным. В этом контексте диссертация открывает новое направление, демонстрируя, что исходный гипоксический фенотип влияет на темпы и характер инициации и прогрессии опухолей, а также на выраженность воспалительных и иммунометаболических реакций. Новизна обеспечена комплексным сравнением высоко- и низкоустойчивых животных на трёх независимых опухолевых моделях и выявлением фундаментальных особенностей провоспалительного фенотипа у низкоустойчивых животных. Существенным вкладом является разработка оригинального метода оценки устойчивости к гипоксии *ex vivo*, позволяющего обойти стрессорные эффекты барокамерной нагрузки и обладающего выраженным трансляционным потенциалом.

Достоверность и обоснованность выводов и заключений

Достоверность и обоснованность выводов подтверждаются использованием современного и методически разнообразного

исследовательского инструментария: проточная цитометрия, ИГХ, ПЦР-анализ, вестерн-блоттинг, морфология и морфометрия, 3D-реконструкция опухолей, количественный анализ продукции цитокинов *ex vivo*. Применены валидированные экспериментальные модели воспалительных и опухолевых процессов (DSS-колит, AOM/DSS-индуцированный колоректальный рак, ортотопическая глиобластома, подкожная карцинома лёгких). Объём материала — 481 животное — обеспечивает достаточную статистическую мощность большинства экспериментальных серий. Статистическая обработка корректна, использованы критерии Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса, точный тест Фишера; выбор методов адекватен распределению данных.

Качество интерпретаций в целом высокое: связи между устойчивостью к гипоксии, воспалительным ответом и опухолевой прогрессией обсуждаются с учётом современного понимания функционального взаимодействия оси HIF–NF-κB, роли макрофагов, цитокинового профиля и барьерных функций эпителия. Автор корректно разделяет установленное влияние исходной устойчивости к гипоксии и вторичные эффекты, возникающие в ходе патологии. Существенно повышает вес выводов то, что ключевые феномены — усиление системного воспаления, более агрессивный рост опухолей, провоспалительный фенотип макрофагов — подтверждены на трёх независимых моделях, что исключает модель-специфические выводы.

Выводы формулируются корректно, опираются на многослойный комплекс данных и представляют собой логически цельную систему, отвечающую заявленной гипотезе исследования.

Структура диссертации

Диссертация имеет классическую структуру: включает введение, развернутый аналитический обзор литературы, разделы с описанием материалов и методов, результаты с детальным морфологическим,

иммунологическим и молекулярным анализом, их обсуждение в контексте современных научных данных, заключение, выводы и приложения. Общий объём работы составляет 512 страниц, иллюстрированных 176 рисунками и 99 таблицами, что свидетельствует о масштабе и глубине исследования. Список литературы включает более 1100 источников, что отражает широту информационной базы и корректную интеграцию мировых данных.

Результаты диссертации апробированы на российских и международных конференциях, опубликованы в рецензируемых журналах, индексируемых в Web of Science и Scopus. Отдельные положения защищены патентами РФ, что подчёркивает прикладную направленность и новизну разработанных подходов. Материал изложен последовательно, логика изложения сохраняется по всей структуре, сопоставление собственных данных с литературой корректно и аргументированно.

Ключевые результаты работы

Одним из наиболее значимых результатов диссертации является демонстрация того, что исходная устойчивость к гипоксии представляет собой не реакцию на внешнее воздействие, а устойчивый конституциональный физиологический фенотип, проявляющийся ещё в отсутствии гипоксической нагрузки. На высоко- и низкоустойчивых животных выявлены выраженные различия в базовой экспрессии генов гипоксического ответа, прежде всего *Hif1a* и *Epas1/Hif2a*, в уровне спонтанной продукции провоспалительных цитокинов, в степени системного воспаления и в функциональных характеристиках врождённого иммунитета, включая фагоцитарную активность моноцитов. Эти различия отражают врожденную характеристику, определяющую характер иммунного ответа и предрасположенность к опухолевому росту ещё до воздействия патологических факторов.

Интересным наблюдением является выявленное несоответствие между транскрипционными и белковыми уровнями *Hif1a* в препубертатном

возрасте, характеризующееся высокой экспрессией мРНК при сниженной стабильности HIF-1 α и пониженной активности PHD2. Такое сочетание формирует возрастное «окно уязвимости», в котором организм утрачивает способность к адекватной стабилизации HIF-1 α и, следовательно, к эффективной адаптации к недостатку кислорода. Это делает выявленный период критическим в контексте системного ответа на гипоксические и воспалительные стимулы и может объяснять возрастные особенности чувствительности к гипоксическому стрессу.

Одним из центральных результатов является обнаружение нетривиального распределения активности HIF-сигналинга. У низкоустойчивых животных в макрофагах выявлена повышенная базальная экспрессия *Eras1/Hif2a*, тогда как у высокоустойчивых в нормальных условиях оказывается выше уровень VEGF, причем как на транскрипционном, так и на белковом уровне. Это указывает на существование у высокоустойчивых животных состояния активного ангиогенеза, не связанного непосредственно с гипоксией, но определяющего повышенную миграционную активность и функциональную компетентность макрофагов. Такой профиль свидетельствует о том, что система HIF в данном случае отражает не реакцию на дефицит кислорода, а особенности базового иммунного статуса организма.

Особое значение имеет наблюдение, что иммунные клетки низкоустойчивых к гипоксии животных демонстрируют признаки хронически активированного состояния, сопоставимого с условиями лёгкой, но длительно поддерживаемой гипоксии. Макрофаги низкоустойчивых к гипоксии животных характеризуются усиленной реактивностью на стимуляцию ЛПС и более выраженной активацией фактора HIF-1 α , повышенной экспрессией *Tnfa*, *Il1b*, *Nos2*, содержанием CCR7, HGF. Это позволяет рассматривать низкую устойчивость к гипоксии как фенотип с хроническим провоспалительным фоном, который

предопределяет реакцию организма на последующие патологические воздействия и создаёт условия для ускоренной инициации опухолевого процесса.

Важным выводом является установление того, что исходный гипоксический фенотип влияет на течение опухолевого процесса более существенно, чем конкретная модель опухоли. На трёх независимых моделях (глиобластомы, колит-ассоциированного колоректального рака и карциномы лёгких) у низкоустойчивых животных выявлены одинаково направленные изменения: высокие темпы инициации и прогрессии опухолей, гибель, а также повышение уровней системного воспаления, содержания провоспалительных цитокинов и гематологических индексов. Таким образом, индивидуальная устойчивость к гипоксии выступает системным регулятором канцерогенеза и ассоциированного с ним воспаления.

Наконец, сопоставление функциональных характеристик макрофагов демонстрирует, что высоко- и низкоустойчивые к гипоксии животные реализуют два различных варианта иммунной реакции. У низкоустойчивых преобладает стратегия быстрого провоспалительного реагирования, сопровождаемая повышенной экспрессией провоспалительных генов и активацией HIF-1 α , тогда как высокоустойчивые характеризуются более высокой миграционной и фагоцитарной активностью и повышенным уровнем VEGF. Эти различия скорее всего отражают фундаментальные особенности врождённого иммунитета, определяющие направление иммунного ответа и предрасположенность к опухолевому росту.

Замечания

Несмотря на высокое качество работы, ряд аспектов требует обсуждения и уточнений:

1. Используемый критерий устойчивости к гипоксии основан на сублетальной гипоксической нагрузке, что неизбежно влечет значимое

стрессорное воздействие на организм. Даже при месячном интервале полностью исключить наличие долговременной иммунной и метаболической адаптации невозможно, что усложняет интерпретацию различий как врождённых.

2. Отсутствие данных по самкам ограничивает экстраполяцию результатов, учитывая известные половые различия в регуляции воспаления, метаболизма и гипоксических ответов.

3. Микробиота является одним из наиболее переменных и значимых факторов, определяющих тяжесть повреждения кишечника и скорость опухолевой прогрессии, однако ее возможные изменения не учитывались в моделях колита и колоректального рака.

4. Анализ метода, основанного на продукции цитокинов, требует дальнейшей интерпретации: остаётся неясным, отражают ли эти различия причину низкой устойчивости или являются её следствием.

5. Метастатическая активность не исследована для модели колоректального рака, что ограничивает оценку универсальности выявленных особенностей поведения опухолей.

Заключение

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, заведующий лабораторией структуры и функции митохондрий Научно-исследовательского института физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова
Плотников Егор Юрьевич

Контактные данные:

тел.: _____, e-mail: _____

02.12.2025 г.

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:

03.00.25 – гистология, цитология, клеточная биология

Адрес места работы:

119234, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 40,
Научно-исследовательский институт физико-химической биологии
имени А.Н. Белозерского Московского государственного университета
имени М.В. Ломоносова, лаборатория структуры и функции митохондрий
Тел.: +7(495)9395944; e-mail: plotnikov@belozersky.msu.ru

Подпись заведующего лабораторией структуры и функции митохондрий
Научно-исследовательского института физико-химической биологии
имени А.Н. Белозерского
Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова
Е.Ю. Плотникова удостоверяю: