

Отзыв

на автореферат диссертации

Сунбули Хетам «Характеризация опухоль-ассоциированных нейтрофилов и особенности их взаимодействия с опухолевыми клетками», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3. Молекулярная биология.

Микроокружение опухоли играет ключевую роль в её прогрессии. Формирование и рост злокачественного новообразования приводят к перестройке функциональной активности иммунных клеток в пользу поддержки опухолевого роста. На сегодняшний день доказано, что вклад клеток миелоидного происхождения в опухолевый патогенез не уступает вкладу лимфоидных клеток. В частности, значительная часть опухолеассоциированных нейтрофилов обладает проопухолевой активностью, что обусловлено секрецией иммуносупрессивных факторов, таких как металлопротеиназы, онкостатин М, CCL17 и другие. Кроме того, нейтрофилы, поляризованные в проопухолевое состояние, снижают эффективность противоопухолевой терапии. Показано, что и противоопухолевая активация нейтрофилов может способствовать росту и метастазированию опухоли за счёт образования нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs). NETs представляют собой внеклеточные структуры, формирующиеся в ответ на выброс нейтрофилами ДНК, гистонов и протеаз; они стабилизированы фибриновыми сетями и содержат компоненты гранул и цитоплазматических белков нейтрофилов. В настоящее время ведётся поиск ключевых молекулярных механизмов и эффекторных молекул, опосредующих проопухолевые функции опухолеассоциированных нейтрофилов и обладающих терапевтическим потенциалом. Так разрушение NETs рассматривается в качестве перспективной терапевтической стратегии для лечения онкологических пациентов. Таким образом, изучение биологии опухолеассоциированных нейтрофилов и разработка терапевтических подходов, направленных на их модуляцию, остаётся одной из актуальных задач онкологии.

Диссертационная работа Сунбули Хетам посвящена изучению особенностей фенотипа и функционирования опухолеассоциированных нейтрофилов на мышинных моделях рака лёгкого, лимфосаркомы и меланомы. Первая часть работы направлена на оптимизацию методики выделения нейтрофилов из селезёнки мыши и идентификацию генов «домашнего хозяйства» в этих клетках. Хотя разработка оптимального метода выделения нейтрофилов, несмотря на его трудоёмкость и практическую значимость, представляется недостаточной для выделения в качестве самостоятельного научного результата (вывод №1), автору удалось получить множество данных, обладающих

неоспоримой научной ценностью. В частности, показано, что развитие различных типов опухолей сопровождается формированием принципиально различного фенотипа и функциональной активности нейтрофилов. Так, в модели рака лёгкого нейтрофилы приобретают иммуносупрессивный фенотип, тогда как в модели меланомы (на основе линии B16) значимых изменений фенотипа нейтрофилов не выявлено. В модели лимфосаркомы нейтрофилы проявляли дуальную функциональную активность: при агрессивном росте опухоли они демонстрировали иммуносупрессивный фенотип, тогда как при подавлении опухолевого роста — противоопухолевый. Полученные данные вносят вклад в понимание пластичности опухолеассоциированных нейтрофилов и подчёркивают необходимость учёта контекста конкретной опухолевой модели при разработке нейтрофил-ориентированных терапий.

Безусловной научной и практической ценностью обладают результаты, посвященные действию ДНКазы I как возможного терапевтического агента, воздействующего на нейтрофилы. В работе доказана способность ДНКазы I снижать способность нейтрофилов к образованию NETs. При этом автором показано, что действие ДНКазы I также различно проявляется в моделях рака легкого, лимфосаркомы и меланомы, что еще раз подчёркивает различие в природе иммунного микроокружения опухолей разных локализаций.

Выполненная работа сопровождается публикациями автора по теме диссертации, которые представлены в международных рецензируемых журналах, в том числе журналах первого квартиля. Автореферат соответствует установленным требованиям к структуре и содержанию. Представленные выводы логически вытекают из полученных результатов и в целом подтверждают достижение поставленных в работе целей. Хотелось бы обратить внимание на ряд вопросов относительно проведенной работы:

1. Чем обосновано включение методологического результата — разработки оптимальной методики выделения нейтрофилов — в список основных выводов? В чём заключается научная ценность этого результата?
2. Какие критерии легли в основу выбора локализации опухолей (меланомы, рака легкого, лимфосаркомы) для создания моделей *in vivo*?
3. Представляется ли возможным на основании полученных данных пересмотреть принятую в литературе дихотомическую классификацию нейтрофилов (N1/N2) и предложить более дифференцированную систему типирования, учитывающую их фенотипические и функциональные характеристики?

Тем не менее появление вышеперечисленных вопросов не снижает научной ценности полученных результатов. Представленная работа является законченной научно-квалификационной работой и соответствует требованиям, установленным в пп. 9 - 14 Положения «О присуждении учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с последующими редакциями), предъявляемым к кандидатским диссертациям. Таким образом, автор работы, Сунбули Хетам, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3 - Молекулярная биология.

Научный сотрудник лаборатории биологии
опухолевой прогрессии научно-исследовательского
института онкологии Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
"Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук"
к.м.н.

Марина Ринатовна Патышева

« 21 » ноября 2025 г.

Автор отзыва дает согласие на включение персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета, и их дальнейшую обработку.

Подпись к.м.н. Патышевой М.Р. заверяю:
Ученый секретарь научно-исследовательского
института онкологии Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
"Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук"
к.м.н.



Е.В. Савина

« 21 » ноября 2025 г.

Научно-исследовательский институт онкологии Федерального государственного
бюджетного научного учреждения "Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук"

Адрес: 634009, Томск, Кооперативный переулок, д. 5

Сайт: <https://onco.tnmc.ru/>

Телефон: +7 (3822) 51-10-39

Факс: +7 (3822) 51-40-97

e-mail: onco@tnmc.ru