

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора кафедры онкологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) Высоцкой Ирины Викторовны на диссертационную работу Бердовой Фарангиз Карамшоевны «Прогностическое значение субпопуляционного состава лимфоцитов костного мозга больных первично-операбельным раком молочной железы» представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия.

### **Актуальность выбранной темы.**

Различные аспекты проблемы рака молочной железы продолжают оставаться актуальными как для клиницистов, так и для представителей фундаментальной онкологии. Глобальные механизмы ухода опухоли из-под иммунологического надзора известны, но далеко не все нюансы и закономерности сейчас установлены, как аксиомы. Особенно это касается показателей костного мозга. Хорошо известно, что костный мозг является «накопителем» для ЦОКов, которые в нем могут длительно «дремать» не реализуя функцию формирования метастатической ниши. Однако, неизвестно почему. Следует отметить еще один факт: основная масса работ посвящена изучению эффекторов врожденного иммунитета в периферической крови, а не в костном мозге и они, зачастую не синергичны. Так же не однозначны данные, касающиеся корреляций различных костномозговых параметров с различными по прогнозу раками молочной железы. И, наконец, продвижение в этом вопросе, возможно даст дополнительные посылы по созданию препаратов направленного действия, которые будут иметь совершенно другой, нежели все имеющиеся, спектр влияния.

Собственно этому и посвящено настоящее диссертационное исследование, актуальность которого не вызывает сомнений.

## **Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформированных в диссертации.**

В представленной автором работе были впервые получены весьма интересные закономерности:

1. При снижении В- линии костномозговых клеток общая продолжительность жизни пациентов также снижается.
2. Сниженные значения CD-4 опосредуют низкие показатели общей выживаемости, а наличие активированных CD-8 характерно для увеличения выживаемости без прогрессирования.
3. Из всей выбранной автором панели для исследования только В1-лимфоциты ассоциированы с определенным молекулярным подтипом рака молочной железы- тройным негативным.

Определение субпопуляций лимфоцитов костного мозга, взаимодействующих с прогнозом заболевания, внедрено в практику иммунологических исследований костного мозга НИИ КО Российского Онкологического Центра. С практических позиций полученные данные, безусловно, важны, т.к. не только позволяют продвинуться в описании глобальных закономерностей, но выявляют конкретные параметры панели, которые есть смысл исследовать в определенных категориях больных.

### **Оценка структуры и содержания диссертационной работы.**

Диссертация изложена на 117 страницах машинописного текста, состоит из введения, литературного обзора, главы «Материалы и методы исследования» результатов собственных исследований, заключения, выводов, списка сокращений и литературы, который содержит 141 литературный источник отечественных и зарубежных публикаций, иллюстрирована 20 таблицами и 28 рисунками.

**Во введении** автор обосновывает актуальность диссертационной работы, определяет основную цель и задачи, представляет научную новизну и практическую значимость полученных результатов.



Первая глава посвящена обзору мировой литературы по изучаемому вопросу. Автором проведен скрупулезный аудит мировой литературы, касающийся выбранного предмета. Главу отличает блестящий стиль изложения, логичность переходов, всесторонний анализ найденных публикаций, изложенный в хронико-историческом аспекте. Единственное, что хотелось бы отметить, наличие в литературной справке работ, посвященных саркомам детского возраста, что, по-сути, лежит вне рамок настоящей работы. В целом глава оставляет прекрасное впечатление, и может быть отдельной обзорной работой.

Во второй главе представлены методы исследования и клиническая характеристика обследованных больных. Методы исследования соответствуют поставленной цели и задачам. По представленной методологии работа является полностью воспроизводимой, а описанные в ней лабораторно-клинические исследования и статистические модели современными и актуальными. Принципиальных замечаний по главе нет.

Наибольший интерес представляет глава «Результаты собственных исследований». Позволю себе отметить важные с научно-практических позиций данные, полученные автором.

1. В-линейные предшественники и CD-38 позитивные В-лимфоциты, а точнее, их значительное количество в костном мозге, являются фактором благоприятного прогноза при раке молочной железы.
2. Более высокие параметры выживаемости без прогрессирования на поздних сроках наблюдения (более 70 мес.) отмечались при изначально низких уровнях CD-3.
3. Увеличение общей выживаемости отмечено при высоких уровнях CD-4, достигая статистической достоверности по ряду тестов, но не в группе люминальных раков.
4. Реализация прогностической роли активированных цитотоксических лимфоцитов осуществляется в сроке наблюдения до 8 лет после хирургического этапа комбинированной терапии.

5. Количество В-1 клеток костного мозга является единственным иммунологическим параметром, достоверно коррелирующим с отдаленной результативностью. При этом, частота значимых уровней данного критерия наиболее низка при базальноклеточном подтипе новообразований и отчетливо взаимосвязана с нарастанием Ki-67.

Глава оставляет приятное впечатление краткостью изложения, четкой методологией, а главное, без «растекания по древу» автор высказывает собственные суждения, объясняющие полученные закономерности. Единственное замечание: не очень понятно, зачем заново определять прогностическую значимость клинических факторов болезни, которые определены в тысячах работ.

Глава «Заключение» представляет собой заключение диссертационного исследования. Не очень понятно, зачем в начале главы автор дает определение различным видам выживаемости и патоморфологическому эффекту от неодьювантной терапии, но, в конце концов, обсуждается авторская работа.

Выводы сформулированы четко, полностью соответствуют поставленным цели и задачам и отражают наиболее значимые результаты исследования. Хотя первые три вывода смело можно было бы объединить.

Практические рекомендации соответствуют сформулированным выводам и могут быть с успехом внедрены в медицинскую практику.

Автореферат и опубликованные по теме диссертации работы полностью отражают содержание диссертации. Результаты работы внедрены в клиническую практику НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

В целом, работа написана блестящим научным языком, полноценно иллюстрирована рисунками и таблицами и демонстрирует высокую заинтересованность автора в качественном выполнении исследования.



Материал изложен в форме, принятой для диссертаций медицинского профиля.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, их достоверность и новизна.**

Диссертация выполнена на высоком научно-методическом уровне с использованием современных статистических методик, адекватных поставленным задачам, и, в целом, построена с учётом принципов доказательной медицины. Достаточное количество включенных в исследование пациентов позволило получить достоверные результаты и сформировать научно обоснованные выводы и практические рекомендации. Фактические материалы, приведённые в диссертации, полностью соответствуют исследовательской базе данных. Выводы диссертации отражают основные положения, защищаемые автором, и обладают важным научным и практическим значением. Принципиальных замечаний по работе нет.

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Бердовой Фарангиз Карамшоевны «Прогностическое значение субпопуляционного состава лимфоцитов костного мозга больных первично-операбельным раком молочной железы» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком методическом уровне, в которой решена научная задача: определение прогностической значимости субпопуляций лимфоцитов в костном мозге при первично-операбельном раке молочной железы. По своей актуальности, научной новизне и практической значимости результатов диссертация соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016г. №335, от 2 августа 2016г. №748, от 29 мая 2017г. №650, от 28 августа 2017г. №1024 и от 01 октября 2018г. №1168), предъявляемым к диссертациям на

соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия.

Профессор кафедры онкологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), доктор медицинских наук

Высоцкая Ирина Викторовна

Подпись доктора медицинских наук Высоцкой И.В. «заверяю»  
Учёный секретарь ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова  
Минздрава России (Сеченовский Университет), доктор медицинских наук

Воскресенская Ольга Николаевна

30.11.2023



119991, г.Москва, ул.Трубецкая, д.8, стр.2

Тел: +7(499) 248-05-53

Е-mail: [sekretar@isecenov.ru](mailto:sekretar@isecenov.ru)