

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, Мкртчян Вануи Артаковны «ИММУНОФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛЕТОК ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА КОСТНОГО МОЗГА БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ» представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия

Актуальность темы диссертационной работы

Различные аспекты проблемы рака молочной железы продолжают оставаться актуальными как для клиницистов, так и для представителей фундаментальной онкологии. Благодаря последним практическая онкология получила не только новые рычаги противоопухолевой терапии, но и новые предикторы персонализированной оценки возможного сценария развития заболевания. В этой связи, безусловно оправдан интерес к онкоиммунологии. Глобальные механизмы ухода опухоли из-под иммунологического надзора известны, но далеко не все нюансы и закономерности сейчас установлены, как аксиомы. Особенно это касается показателей врожденного иммунитета. Не вызывает сомнения факт, что NK-клетки, CD5+В-лимфоциты, TCR γ / δ -лимфоциты, а также миелоидные клетки, относящиеся к эффекторам врожденного иммунитета должны быть лидерами в противоопухолевой защите. С другой стороны, основная масса работ посвящено изучению эффекторов врожденного иммунитета в периферической крови, исследований же в костном мозге немного и они, зачастую разноречивы. Необходимо также отметить, что КМ в значительной степени определяет характер взаимодействия опухоли и иммунной системы, поскольку в нем происходит созревание и генерация иммунокомпетентных клеток. Помимо этого, он является органом-мишенью для диссеминированных опухолевых

клеток, часто обнаруживаемых в костном мозге при раке данной локализации.

В настоящем диссертационном исследовании были детально проанализированы уровни костномозговых популяций клеток врожденного иммунитета при РМЖ. Исследована их взаимосвязь с клинико-биологическими и морфологическими характеристиками опухоли. Таким образом, актуальность работы не вызывает сомнений.

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

Автором исследования при скрупулезном анализе были впервые охарактеризованы клетки врожденного иммунитета, изучены моноциты, миелоидные предшественники и зрелые гранулоциты в костном мозге у больных РМЖ. Установлены корреляционные связи между костномозговыми V1- и TCR γ/δ -лимфоцитами, а также между V1- лимфоцитами и моноцитами при доброкачественных процессах.

Впервые показано, что при РМЖ уровни V1-лимфоцитов достоверно коррелировали с эозинофильными миелоцитами и плазматическими клетками, при этом средние уровни V1-лимфоцитов были достоверно более высокими при нормальном или сниженном относительном содержании в костном мозге сегментоядерных нейтрофилов.

Впервые установлена взаимосвязь НК-клеток с эритроидным ростком в костном мозге больных раком молочной железы. Более того, показано, что при РМЖ с уровнем Ki-67 $\geq 20\%$ уровень НК-клеток костного мозга снижен, а в случаях отсутствия гиперэкспрессии Her2/neu, повышены уровни нейтрофильных миелоцитов и индекс созревания клеток гранулоцитарного ростка. Помимо этого, обнаружена взаимосвязь миелоидных предшественников со стадией и размерами опухоли.

Диссертационная работа имеет большое значение для практического здравоохранения, так как в ней освещены механизмы развития анемий у больных раком молочной железы, что поможет поиску методов их коррекции

на основе селективного воздействия на НК-клетки. Единственное, что представляется неоднозначным, это рекомендация использования данных тестов в дифференциальной диагностике доброкачественных процессов и рака молочной железы, в силу достаточной инвазивности методологии получения материала. Хотя это автор рекомендует в качестве альтернативы, не абсолютизируя собственное мнение.

Оценка структуры и содержания диссертационной работы.

Диссертация изложена на 136 страницах машинописного текста, состоит из введения, литературного обзора, четырех глав, посвященных результатам и их обсуждению, экспериментальной части, выводов, словаря терминов и списка литературы, который содержит 240 литературных источников, в основном последнего 5-летия, иллюстрирована 32 таблицами и 19 рисунками.

Во введении автор обосновывает актуальность диссертационной работы, представляет научную новизну и практическую значимость результатов исследования.

Первая глава посвящена обзору мировой литературы по изучаемому вопросу. Сведения, изложенные в главе всесторонне анализируют современное состояние проблемы оценки значимости эффекторных клеток в механизмах противоопухолевого иммунитета. Совершенно блестящий, можно сказать «музыкальный» стиль, присущей данной главе отличает в целом написание настоящей диссертационной работы. Единственное, что хотелось бы отметить, объемность главы в отношении всего исследования. Но это, скорее достоинство, свидетельствующее о всестороннем изучении проблемы в рамках доступной литературы.

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. Несколько

обстоятельств хотелось бы отметить: обращает на себя внимание разношерстность контрольной группы, куда включены пациентки с диффузной не опухолевой патологией, эпителиальными и фиброэпителиальными опухолями (ВПП и фиброаденома). Хотя, если с иммунологических позиций подобное допустимо, это, безусловно не принципиально. Вызывает вопрос как у 1 пациентки был верифицирован парастеральный лимфатический узел и почему нет таблицы хирургического стадирования, т.к. часть больных оказалась более распространенной по морфологическим данным, нежели после клинико-визуального диагноза.

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

1. Увеличение размера опухоли и стадии заболевания коррелируют с возрастанием частоты случаев сниженного в сравнении с нормой уровня промиелоцитов и метамиелоцитов.

2. При уровне Ki67 $\geq 20\%$ содержание костномозговых НК-клеток при раке молочной железы (CD16+CD3- и CD56+CD3-) достоверно более низкое.

3. Низкие уровни нейтрофильных метамиелоцитов и индекса созревания клеток гранулоцитарного ряда достоверно взаимосвязаны с гиперэкспрессией Her2/neu в сравнении с Her2/neu негативным вариантом опухоли. Уровни В1-лимфоцитов достоверно выше при люминальном В Her2-позитивном подтипе по сравнению с люминальным В Her2/neu отрицательным вариантом фенотипа.

4. При снижении базофильных и полихроматофильных нормобластов уровни НК-клеток (CD16+CD3- и CD56+CD3-) достоверно более высоки.

5. Определение уровня костномозговых НК-клеток позволяет выделять группы больных РМЖ, у которых опухоль характеризуется более высокой пролиферативной активностью, что может повлиять на эскалацию системного лечения.

6. Определение уровня костномозговых В1-лимфоцитов может служить в качестве дополнительного маркера молекулярного подтипа РМЖ.

7. Угнетение предшественников гранулоцитарного ростка костного мозга у больных РМЖ можно рассматривать как основание для селективного назначения поддерживающей терапии на этапах лекарственного лечения больных.

8. Морфологическое исследования костного мозга целесообразно дополнять проведением иммунофенотипирования методом проточной цитометрии, особенно при наличии отклонений от нормы со стороны показателей гранулоцитарного и эритроидного ростков.

Глава «Заключение» представляет собой логическое заключение диссертационного исследования. Автору удалось в лаконичной манере не просто представить полученные результаты, но провести всесторонний анализ их научно- практической значимости в контексте мировых данных.

Выводы сформулированы четко, полностью соответствуют поставленным цели и задачам и отражают наиболее значимые результаты исследования.

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. 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 Мкртчян Вануи Артаковны «ИММУНОФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛЕТОК ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА КОСТНОГО МОЗГА БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ» является законченной научно-исследовательской работой, выполненной на высоком методическом уровне, в которой содержится решение научной задачи, имеющей существенное значение для клинической онкологии.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости результатов диссертационная работа 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

15.11.2021

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

Тел: +7(499) 248-05-53

Е-mail: rektorat@sechenov.ru

