

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ГЕМАТОЛОГИИ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России)

УТВЕРЖДАЮ

Генеральный директор
ФГБУ «НМИЦ гематологии»
Минздрава России
Академик РАН В.Г. Савченко

« 11 » _____ 20 19 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
на диссертационную работу Моженковой Анны Васильевны на тему:
“Морфоиммунологические особенности опухолевого клона и клеток окружения
костного мозга при фолликулярной лимфоме“, представленной на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12. -
онкология

Актуальность темы. Фолликулярная лимфома одна из частых онкологических нозологических форм, входящих в число лимфопролиферативных заболеваний. Современные работы по исследованию гемопоэза пациентов с фолликулярной лимфомой свидетельствуют о том, что показатели периферической крови и костного мозга пациентов имеют определенное значение для прогноза заболевания и выбора тактики терапии. Фолликулярная лимфома характеризуется значительным полиморфизмом клинического течения и гетерогенностью опухолевого субстрата. Известно, что опухолевый клон может состоять из клеток двух типов - centroцитов и centroбластов. До настоящего времени остается мало изученным вопрос об особенностях показателей крови и костного мозга у больных на разных стадиях лимфомного процесса, при разных вариантах элементов опухолевого пула. Отсутствуют сведения о взаимосвязи клеток окружения и клеток опухоли с остаточным нормальным гемопоэзом. Исследование клеточного состава

опухолевого клона в костном мозге и сравнение его с лимфомными клетками в экстрамедуллярных локализациях может дать дополнительные сведения к характеристике биологии опухоли

Проведенное исследование представляет практический интерес решение проблемы о связи типа опухолевого клона и степени угнетения нормального кроветворения пациентов. Характеристика особенностей лимфомного клона имеет значение для уточнения прогноза заболевания.

Современные подходы к лечению больных включают использование таргентной терапии. Для этих целей требуются детальные сведения об особенностях клеток как в первичной опухоли, локализованной в лимфатическом узле, так и в костном мозге. Детальный анализ данных морфо-иммунологического исследования опухолевых элементов костного мозга позволяет уточнить биологические характеристики фолликулярной лимфомы и способствовать разработке наиболее эффективных терапевтических гематологических подходов. Данные, представленные в работе, свидетельствуют о важности исследования костного мозга больных фолликулярной лимфомой и необходимости мониторировать состояние гемопоэза пациентов на протяжении всего заболевания

Новизна исследования. Результаты комплексного морфо-иммунологического исследования опухолевых и нормальных элементов больных фолликулярной лимфомой на разных стадиях заболевания являются новыми сведениями в области изучения лимфопролиферативных заболеваний. Установлены частота и глубина снижения показателей красной крови и тромбоцитов у больных на разных стадиях процесса, с разной характеристикой опухолевого клона. Впервые проведен подсчет лимфоцитограмм лимфомных клеток костного мозга для характеристики отдельных клонов опухолевых элементов. Установлены иммунологические различия в фенотипе лимфомных centroцитов и центробластов. Показано, что центробласты экспрессируют антиген CD38 существенно чаще по сравнению с centroцитами. Выявлены функциональные различия в этих двух типах опухолевых элементов, в

периферической крови при лейкоемизации процесса клетки лимфомы представлены центроцитами, но не центробластами.

Впервые был применен высоко технологичный метод изучения структуры хроматина ядер лимфоидных клеток в костном мозге с помощью компьютерной микроскопии с зональной камерой. Исследование было проведено у 14 доноров с нормальными лимфоцитами и 13 больных фолликулярной лимфомой с поражением костного мозга. Использование методов математического анализа позволило рассчитать индексы, специфичные для строения хроматина ядер клеток. Было установлено, что показатели характеристики лимфоцитов и опухолевых лимфоидных клеток достоверно различаются между собой. Установленные данные позволяют объективизировать морфологическую характеристику лимфоидных элементов. В дальнейшем итоги этой работы будут использованы для уточнения диагностики и дифференциальной диагностики лимфопролиферативных заболеваний.

Сравнение типов опухолевых клеток в костном мозге и в экстрамедуллярных очагах позволило выявить различия в типе лимфомы. В отдельных случаях центроцитарный вариант фолликулярной лимфомы по данным биопсии лимфоузла в костном мозге определялся как центробластный. Анализ показателей клеток микроокружения: моноцитов периферической крови и Т-лимфоцитов костного мозга свидетельствует об отсутствии взаимосвязи между моноцитозом крови и снижением числа Т-лимфоцитов и типом лимфомы.

Таким образом, новизна представленных результатов является очевидной. Представленные выводы соответствуют полученным данным. Практические рекомендации, основанные на результатах работы, свидетельствуют о необходимости исследовать кроветворение больных фолликулярной лимфомой при диагностике заболевания.

Значимость для науки полученных автором результатов. Данные, представленные в диссертации, имеют определенную научную ценность. Использование компьютерной микроскопии для характеристики хроматина ядер лимфоцитов дает возможность четко охарактеризовать структуру хроматина в

нормальных лимфоцитах и в клональных клетках при фолликулярной лимфоме. Современный подход к морфологическому исследованию опухолевых клеток имеет очень большой научный потенциал, так как использование данных компьютера с математическим анализом результатов позволит в дальнейшем разработать объективные подходы к диагностике и дифференциальной диагностике различных лимфопролиферативных заболеваний.

Практические рекомендации.

Автор диссертации рекомендует в обязательном порядке при обследовании больного, наряду с анализом крови, выполнять пункцию и трепанобиопсию костного мозга. При наличии поражения костного мозга изучение патологических лимфомных клеток должно включать детальное морфологическое исследование с подсчетом лимфоцитограммы. На этом основании определяется состав опухолевого клона: центробластный, смешанный и centroцитарный. Параллельно требуется определить иммунологический профиль лимфоидных элементов, величину экспрессии антигена CD38. Определение стадий фолликулярной лимфомы должно обязательно включать данные исследования костного мозга. Высокие показатели CD38, моноцитоз в периферической крови, снижение числа Т-лимфоцитов являются неблагоприятными прогностическими факторами и могут учитываться при выборе терапии.

Морфоиммунологическое исследование аспирата костного мозга больных фолликулярной лимфомой внедрено к применению в отделении химиотерапии гемобластозов отдела гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Исследование костномозгового кроветворения является необходимой процедурой при обследовании пациентов во всех гематологических учреждениях онкологического профиля.

Из выше сказанного следует заключить, что диссертационное исследование Моженковой Анны Васильевны на тему “Иммунорфологические особенности опухолевого клона и клеток микроокружения в костном мозге при фолликулярной лимфоме”, является законченной научно-квалификационной работой. Она

выполнена под руководством доктора медицинских наук профессора Френкель Марины Абрамовны и содержит новое решение актуальной научной задачи. В работе решена важная проблема комплексной оценки гемопоэза больных фолликулярной лимфомой для уточнения патогенеза опухолевого процесса и решения диагностических вопросов.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической значимости, достоверности полученных результатов, полноте изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем, работа полностью соответствует критериям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней» №842 от 24 сентября 2013г. (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 335 и от 28 августа 2017 года № 1024), а ее автор Моженкова Анна Васильевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12- онкология.

Ведущий научный сотрудник
отделения интенсивной высокодозной
химиотерапии с круглосуточным и
дневным стационаром
ФГБУ «Национальный Медицинский
Исследовательский Центр гематологии»
Минздрава России
(125167, Москва, Новый Зыковский проезд, дом 4
Тел: (495) 612-42-52, e-mail: director@blood.ru

Доктор медицинских наук
(шифр специальности: 14-00-21-гематология и переливание крови)



Аминат Умарасхабовна Магомедова

Подпись Магомедовой Аминат Умарасхабовны заверяю;
Ученый секретарь ФГБУ «Национальный Медицинский
Исследовательский Центр гематологии» Минздрава России,
кандидат медицинских наук

Джулакян У.Л

21.05.2019 г

