

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора биологических наук, заведующей патологоанатомическим отделением федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации Ковригиной Аллы Михайловны на диссертационную работу Мкртчян Вануи Артаковны «Иммунофенотипическая характеристика клеток врожденного иммунитета костного мозга больных раком молочной железы», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

### **Актуальность темы исследования**

Рак молочной железы занимает важное место в структуре злокачественных опухолей женской репродуктивной системы. Поиск новых терапевтических подходов при раке молочной железы обуславливает необходимость углубленного изучения патогенеза заболевания. Различные клеточные популяции врожденного иммунитета: NK-клетки, CD5-позитивные В1 лимфоциты, TCR $\gamma/\delta$ -клетки, клетки миелоидного ряда дифференцировки – гранулоциты и моноциты, при злокачественных новообразованиях недостаточно изучены. По литературным данным установлено диагностическое и прогностическое значение TCR $\gamma/\delta$ -лимфоцитов при распространенных стадиях рака молочной железы. Учитывая циркуляцию опухолевых клеток с вовлечением костного мозга при различных стадиях рака молочной железы, представляется актуальным оценить различные клеточные популяции врожденного иммунитета в костном мозге, что поможет расширить спектр представлений о механизмах противоопухолевого ответа различных звеньев иммунной системы. Необходимо подчеркнуть, что именно в костном мозге происходит генерация и дифференцировка иммунокомпетентных

клеток Подобные исследования костного мозга при раке молочной железы ранее не проводились.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научные положения диссертационной работы Мкртчян В.А. соответствуют паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Работа выполнена на большом клиническом материале (64 пациентки с раком молочной железы и 10 пациенток с доброкачественными процессами молочной железы). Используются современные методы исследования с включением морфологического и иммунофенотипического исследования костного мозга, направленные на решение поставленных задач. Выводы логически вытекают из полученных результатов и обоснованы собственными и данными.

### **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций**

Автором впервые охарактеризованы клетки врожденного иммунитета в костном мозге больных раком молочной железы. Изучены популяции костно-мозговых клеток врожденного иммунитета: CD5+ В-лимфоциты, TCR  $\gamma/\delta$ -клетки и NK- клетки. Морфологически и иммунологически изучен миелоидный росток костного мозга у больных раком молочной железы. Впервые особенности клеточных популяций врожденного иммунитета соотнесены с размерами опухоли, ее гистологической структурой, стадией и рецепторным статусом.

В настоящей диссертационной работе впервые на основании морфологического и иммунологического изучения клеток костного мозга установлены отличительные признаки доброкачественных процессов от рака молочной железы, а именно:



- наличие отрицательной корреляционной связи между популяцией TCR  $\gamma/\delta$ -лимфоцитов костного мозга и индексом созревания эритроидных клеток при доброкачественных процессах, но не при раке молочной железы;
- наличие выраженной корреляционной связи между В1 лимфоцитами и моноцитами при доброкачественных процессах, но не при раке молочной железы;
- обнаружена выраженная корреляционная связь между костно-мозговыми В1-лимфоцитами и TCR  $\gamma/\delta$ -лимфоцитами при доброкачественных процессах, но не при раке молочной железы;
- уровни костномозговых В1-лимфоцитов достоверно коррелируют с эозинофильными миелоцитами и плазматическими клетками при раке молочной железы;
- средние уровни В1-лимфоцитов были достоверно более высокими при нормальном или сниженном относительном содержании в костном мозге сегментоядерных нейтрофилов при раке молочной железы.

Впервые автором установлен ряд гематологических и иммунологических ассоциаций между клеточным составом костного мозга т НК-клетками с одной стороны, и следующими клинико-морфологическими показателями:

- размер опухоли (pT1-pT2-pT3) и стадия рака молочной железы (Ia-IIa-IIb) были взаимосвязаны с уровнями предшественников гранулоцитопоза;
- более высокий уровень пролиферативной активности рака молочной железы ( $\geq 20\%$ ) характеризовался достоверно более низкими уровнями костно-мозговых НК-клеток с иммунофенотипом CD16+CD3- и CD56+CD3-;
- при отсутствии экспрессии рецептора Her2/neu на клетках рака молочной железы (0, 1+) наблюдаются более высокие уровни нейтрофильных миелоцитов и индекса созревания клеток гранулоцитарного ряда в сравнении со случаями рака молочной железы, характеризующимися по экспрессии данного рецептора 2+ или 3+;
- уровни В1-лимфоцитов были достоверно более высокими при люминальном В Her2-позитивном подтипе, чем при люминальном В-подтипе отрицательном по Her2/neu;

- NK-клетки костного мозга были взаимосвязаны с эритроидным ростком гемопоэза: при снижении базофильных и полихроматофильных нормобластов уровни NK-клеток (CD16+ CD3- и CD56+CD3-) были достоверно более высокими.

### **Ценность работы для науки и практического здравоохранения**

Полученные данные могут быть использованы, во-первых, для совершенствования методов дифференциальной диагностики доброкачественных процессов и рака молочной железы. Особый интерес представляют нарушения нормальных корреляционных связей при раке молочной железы. Результаты работы могут иметь не только диагностическое, но и патогенетическое значение при разработке методов коррекции соответствующих дисбалансов.

Угнетение предшественников гранулоцитарного ростка при возрастании размера опухоли и стадии заболевания может служить дополнительным индикатором изменений клеточного состава костного мозга при прогрессировании рака молочной железы.

Установление ассоциации между снижением базофильных и полихроматофильных нормобластов и увеличением NK-клеточной популяции костного мозга может дать ключ к пониманию механизмов развития анемий у больных раком молочной железы и поиску методов их коррекции на основе селективного воздействия на NK-клетки.

### **Общая характеристика работы**

#### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертация написана в традиционном стиле, изложена на 136 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3-х глав, заключения и выводов. Список литературы включает 15 отечественных и 225 зарубежных источников.



Работа иллюстрирована 32 таблицами и 19 рисунками. Диссертация написана хорошим литературным языком. В тексте встречаются отдельные стилистические недочеты, которые не мешают общему восприятию работы.

Во введении сформулирована научная новизна, обоснована теоретическая и практическая значимость исследования, четко сформулированы цели и задачи. К замечаниям можно отнести избыточность положений, выносимых на защиту, что соотносится со сформулированными задачами исследования.

Первая глава представляет собой литературный обзор, отражающий в полной мере современное состояние проблемы и характеристику клеток врожденного иммунитета. Проведен анализ работ отечественных и зарубежных авторов, посвященных изучаемой теме. Сведения, изложенные в данной главе, дают исчерпывающую информацию.

Вторая глава посвящена характеристике материалов и методов. Методы исследования соответствуют поставленным цели и задачам. Всего в диссертационную работу проспективно на протяжении 3-х лет (2015- 2018гг) были включены 64 пациента с диагнозом рака молочной железы и 10 пациенток с доброкачественными изменениями ткани молочной железы. Глава представляет собой описание диагностического обследования, схем лечения, методик статистического анализа и обработку полученных данных. К замечаниям следует отнести несколько избыточный объем информации, детализирующий стандартные режимы лекарственной терапии. Однако данное замечание не является принципиальным и не мешает целостному восприятию материала.

В третьей главе приведены результаты проведенного исследования: охарактеризованы популяции НК-клеток, CD5+B1 и TCR  $\gamma/\delta$ -клеток с помощью многоцветной проточной цитометрии, результаты цитоморфологического исследования костного мозга, проведены сопоставления с клиническими характеристиками – размером первичной опухоли молочной железы, стадией заболевания, гистологическим типом опухоли, рецепторным статусом, экспрессией опухолью Her2/неу, пролиферативной активностью опухоли; с

помощью современных методов статистической обработки выявлены корреляционные связи.

В четвертой главе автор проводит обсуждение полученных результатов, сопоставляет их с данными других исследований, обосновывает их научное и практическое значение.

Диссертация логично завершается 6 выводами, которые полностью соответствуют сформулированным задачам исследования, обоснованы и убедительны.

Автореферат и опубликованные по данной теме научные работы отражают основные положения диссертации.

## **Заключение**

Диссертационная работа Мкртчян Вануи Артаковны «Иммунофенотипическая характеристика клеток врожденного иммунитета костного мозга больных раком молочной железы» является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой решены актуальные задачи онкологии по изучению иммунофенотипических характеристик клеток врожденного иммунитета костного мозга больных раком молочной железы. По своей актуальности, уровню и объему проведенных исследований, научной новизне полученных результатов и их практической значимости диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016г. № 335, от 2 августа 2016 г. № 748, от 29 мая, 28 августа 2017 г. № 650, от 28 августа 2017г., № 1024 от 1 октября 2018 г., №1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой



степени кандидата наук, а ее автор, Мкртчян Вануи Артаковна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

**Официальный оппонент:**

Заведующая патологоанатомическим отделением  
ФГБУ «НМИЦ гематологии» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации,

доктор биологических наук

Ковригина Алла Михайловна  
«19» ноября 2021 г.

*Даю согласие на сбор, обработку, хранение и передачу персональных данных в диссертационный совет 21.1.032.01 (Д 001.017.01) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России на сбор и обработку моих персональных данных.*

Доктор биологических наук

Ковригина Алла Михайловна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
125167, Москва, Новый Зыковский проезд, дом 4  
Тел.+7 (495) 612-42-52  
e-mail: [director@blood.ru](mailto:director@blood.ru)

Подпись доктора биологических наук Ковригиной А.М. «заверяю»

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Кандидат медицинских наук

Джулакян Унан Левонович

