

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.032.01 (Д 001.017.01),
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. БЛОХИНА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от «09» декабря 2021г., № 27

О присуждении Мкртчян Вануи Артаковне, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Иммунофенотипическая характеристика клеток врожденного иммунитета костного мозга больных раком молочной железы» по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия принята к защите 07 октября 2021 года (протокол заседания № 23) диссертационным советом 21.1.032.01 (Д 001.017.01), созданным на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России), 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, Приказ о создании диссертационного совета Министерства науки и высшего образования Российской Федерации №105/нк от 11.04.2012 г

Соискатель Мкртчян Вануи Артаковна, «04» августа 1989 года рождения.

В 2012 году соискатель окончила государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (Сеченовский Университет) по специальности «Лечебное дело».

В 2020 году соискатель окончила аспирантуру на базе онкологического отделения хирургических методов лечения №15 (комбинированного лечения опухолей молочной железы) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

В настоящий момент не работает.

Диссертация выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, научно-консультативном отделении.

Научный руководитель –

доктор медицинских, профессор, Воротников Игорь Константинович, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, хирургическое отделения №15 (комбинированного лечения опухолей молочной железы), ведущий научный сотрудник.

доктор медицинских наук, профессор, Тупицын Николай Николаевич, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации Минздрава России, клиническая лаборатория иммунологии гемопоза, заведующий.

Официальные оппоненты:

Высоцкая Ирина Викторовна, доктор медицинских наук, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский

Университет), институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, кафедры онкологии, профессор;

Ковригина Алла Михайловна, доктор биологических наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, патологоанатомическое отделение, заведующая; дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация: государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», в своем положительном отзыве, подписанном Титовым Константином Сергеевичем, доктором медицинских наук, доцентом, онкохирургическое отделение опухолей кожи и мягких тканей, заведующий, указала, что диссертационная работа Мкртчян В.А. является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача клинической онкологии. По актуальности, объему проведенных исследований, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Мкртчян В.А. соответствует всем требованиям «Положения о присуждении ученых степеней» №842 от 24 сентября 2013 (в редакции постановлений Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. №335, от 02 августа 2016 г. №748, от 29 мая 2017 г. №650, от 28 августа 2017 г. №1024 и от 01 октября 2018 г. №1168, от 20 марта 2021 года №426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, и ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Соискатель имеет 3 опубликованных работы, в том числе по теме диссертации опубликовано 3 работы, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 2 работы.

В опубликованных работах отражены результаты исследования: достоверных различий в составе клеток врожденного иммунитета у больных

раком в сравнении с группой пациенток с доброкачественными процессами не установлено. У больных раком молочной железы с низким уровнем пролиферативной активности опухоли Ki-67 (менее 20%) уровни NK-клеток (CD56+CD3- и CD16+CD3-) в костном мозге были достоверно более высокими, чем у больных с высоким индексом пролиферации опухолевых клеток. Именно эти популяции NK-клеток были взаимосвязаны с нарушениями эритропоэза у больных раком молочной железы и были достоверно более высокими в случаях сниженного содержания базофильных и полихроматофильных нормобластов.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах. Научные публикации написаны в соавторстве, при личном вкладе соискателя не менее 75%, объем научных изданий составляет 0,8 печатный лист. Статьи соискателя имеют научно-теоретический и научно-практический характер.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Мкртчян, В.А. Взаимосвязь между NK-клетками костного мозга больных раком молочной железы и биологическими особенностями опухоли / В.А. Мкртчян, И.К. Воротников, О.А. Чернышева, А.Д. Палладина, Н.Н. Тупицын // Онкогинекология. — 2019. — №3. — С.4-13.

2. Tupitsyn, N.N. Bone Marrow Lymphocyte Populations of Innate Immunity in Breast Cancer Patient / N.N. Tupitsyn, V.A. Mkrtchyan, A.D. Palladina, I.K. Vorotnikov // Global Journal of Medical Research. — 2020. — № 2. Т.20. — С 20-27

2. Мкртчян, В.А. Взаимосвязь костномозговых популяций врожденного иммунитета (TCR $\gamma\delta$ -клетки, B1 (CD5+)-лимфоциты) у больных раком молочной железы с клиническими показателями и гемопоэзом / Н.Н. Тупицын, В.А. Мкртчян, А.Д. Палладина, И.К. Воротников. // Онкогинекология. — 2020— №1. — С.23-30

На диссертацию и автореферат поступили отзывы из:

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии

имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв подписан заведующим отделением патологии молочной железы, доктором медицинских наук, Родионовым Валерием Витальевичем. В отзыве указано, что диссертация полностью соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, (в редакции постановлений Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. №335, от 02 августа 2016 г. №748, от 29 мая 2017 г. №650, от 28 августа 2017 г. №1024 и от 01 октября 2018 г. №1168, от 20 марта 2021 года №426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия;

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв подписан заведующим кафедрой онкологии факультета дополнительного профессионального образования, доктором медицинских наук, профессором Сельчуком Владимиром Юрьевичем. В отзыве указано, что диссертация полностью соответствует требованиям «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 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168, от 20 марта 2021 года №426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия;

государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента

здравоохранения города Москвы». Отзыв подписан заведующим торакальным хирургическим отделением № 39, кандидатом медицинских наук, Готовым Егором Максимовичем. В отзыве сказано, что диссертация полностью соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, (в редакции постановлений Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. №335, от 02 августа 2016 г. №748, от 29 мая 2017 г. №650, от 28 августа 2017 г. №1024 и от 01 октября 2018 г. №1168, от 20 марта 2021 года №426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что Высоцкая Ирина Викторовна, доктор медицинских наук, и Ковригина Алла Михайловна, доктор биологических наук, выбраны из числа компетентных в соответствующей отрасли науки ученых, являются экспертами по специальности диссертации, имеющих публикации в соответствующей сфере исследования и давших на это свое согласие.

Ведущая организация выбрана как центр, широко известный своими достижениями в области клинической онкологии, способный определить научную и практическую ценность диссертации, и имеющий ученых, являющихся безусловными специалистами по теме защищаемой диссертации, что подтверждается наличием научных трудов по рассматриваемым в диссертации проблемам.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработан алгоритм последовательности диагностических процедур у больных с новообразованиями средостения в амбулаторных условиях специализированных многопрофильных клиник.

Предложена научная гипотеза о прогностическом значении определения уровня костномозговых В1-лимфоцитов в качестве дополнительного маркера молекулярного подтипа при раке молочной железы.

Доказана перспективность дополнения морфологического исследования костного мозга - проведением иммунофенотипирования костного мозга методом проточной цитометрии, особенно при наличии отклонений от нормы со стороны показателей гранулоцитарного и эритроидного ростка костного мозга.

Введены иммунофенотипические характеристики клеток врожденного иммунитета в костном мозге больных раком молочной железы.

Введены в рутинную практику методы жидкостной цитологии в сочетании с иммуноцитохимией в уточняющей диагностике новообразований средостения.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны значимые корреляции при угнетении предшественников гранулоцитарного ростка при увеличении размера опухоли и стадии заболевания, что может служить дополнительным критерием изменений клеточного состава костного мозга при прогрессировании рака.

Применительно к проблематике диссертации результативно **использован** метод сравнения клинического течения рака молочной железы в зависимости от иммунофенотипических характеристик клеток врожденного иммунитета.

Изложены убедительные доказательства более агрессивного течения заболевания рака молочной железы при более низких уровнях костномозговых NK-клеток (CD16+CD3⁻ и CD56+CD3⁻).

Раскрыты основные особенности клинического течения рака молочной железы в зависимости от морфологических и иммунофенотипических характеристик клеток костного мозга.

Изучены впервые характеристики клеток врожденного иммунитета (CD5+B1, TCR γ/δ , NK) в КМ больных РМЖ. Изучены моноциты, миелоидные предшественники и зрелые гранулоциты в КМ у больных РМЖ. Впервые установлены корреляционные связи между костномозговыми В1-лимфоцитами и

TCR γ/δ -лимфоцитами, а также между В1- лимфоцитами и моноцитами при доброкачественных процессах. Впервые выявлено, что уровни В1-лимфоцитов достоверно коррелировали с эозинофильными миелоцитами и плазматическими клетками при РМЖ. Отмечено, что средние уровни В1-лимфоцитов были достоверно более высокими при нормальном или сниженном относительном содержании в КМ сегментоядерных нейтрофилов при РМЖ. Впервые выявлено, что при РМЖ имеется взаимосвязь NK-клеток КМ с эритроидным ростком.

Обнаружена взаимосвязь миелоидных предшественников со стадией и размерами опухоли. Впервые выявлено, что при РМЖ с высоким уровнем пролиферативной активности ($\geq 20\%$) уровни NK-клеток снижены. Впервые показано, при РМЖ, не экспрессирующем Her2/neu, повышены уровни нейтрофильных миелоцитов, индекс созревания клеток гранулоцитарного ростка.

Проведена модернизация алгоритма диагностики больных различными молекулярно-биологическими подтипами рака молочной железы с помощью изучения иммунофенотипических характеристик клеток врожденного иммунитета, наряду с показателями гранулоцитарного и эритроидного ростка костного мозга.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

Определены перспективы практического использования полученных результатов для индивидуального подхода в диагностике больных раком молочной железы.

Разработаны и внедрены в клиническую практику хирургического отделения №15 (комбинированного лечения опухолей молочной железы) НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Созданы и представлены практические рекомендации по изучению иммунофенотипических характеристик клеток костного мозга при раке молочной железы, в частности при различных молекулярно-биологических подтипах.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Работа выполнена на высоком методологическом уровне, на достаточном по количеству случаев клиническом материале, использованные методики соответствовали поставленным задачам.

Теория согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации, при более высоком уровне пролиферативной активности ($\geq 20\%$) клеток рака молочной железы содержание костномозговых NK-клеток (CD16+CD3- и CD56+CD3-) достоверно были более низкими.

Идея базируется на анализе мировых литературных данных, а также на собственном анализе иммунофенотипических характеристик клеток врожденного иммунитета при раке молочной железы, и их ассоциации с клиническими проявлениями заболевания.

Установлено, что полученные автором данные по иммунофенотипическим характеристикам клеток врожденного иммунитета при раке молочной железе не противоречат данным мировой литературы, установлено качественное и количественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках.

Использованы современные методики обработки информации. Полученные результаты обработаны стандартными пакетами STATISTICA, v. 10 и IBM SPSS Statistics, v. 21. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по критерию t Стьюдента для нормально распределенных величин. Для сравнения качественных параметров применяли точный критерий Фишера и χ^2 . Различия считали значимыми при $p < 0,05$ (точность $\geq 95\%$), также использовалась маргинальная значимость ($0.05 < p < 0.1$) для обозначения тенденции.

Личный вклад соискателя состоит в том, что автором самостоятельно выполнен анализ научной литературы по теме работы, изучена степень разработанности проблемы, на основании чего были сформулированы цель и задачи исследования. Анализ полученных данных предоставил автору

возможность самостоятельно разработать «индивидуальную карту больной» (кодификатор).

Автором самостоятельно осуществлялся забор костного мозга посредством стерильной пункции. Также автор принимала непосредственное участие в обследовании и лечении больных, динамическом наблюдении. Сбор, обработка и статистический анализ данных исследования с оценкой полученных результатов, а также подготовка публикаций и оформление диссертационной работы проведены лично.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было.

На заседании «09» декабря 2021 года диссертационный совет принял решение: за решение актуальной научной задачи – изучение иммунофенотипических характеристик клеток врожденного иммунитета в костном мозге больных раком молочной железы и выявление их взаимосвязи с клинико-морфологическими параметрами, имеющей большое значение для развития онкологии, присудить Мкртчян В.А. ученую степень кандидата медицинских наук.


При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 10 докторов наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия «медицинские науки», участвовавших в заседании, из 25 человек, входящих в состав совета, проголосовали за присуждение ученой степени – 17, против - нет, недействительных бюллетеней — нет.

Заместитель председателя
диссертационного совета,
д.б.н., профессор


Красильников Михаил Александрович

Ученый секретарь
диссертационного совета,
д.м.н., профессор
09 декабря 2021 г.




Кадагидзе Заира Григорьевна