

ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ

диссертационной работы Мкртчян В.А. на тему:

«Имунофенотипическая характеристика клеток врожденного иммунитета костного мозга больных раком молочной железы», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Рак молочной железы (РМЖ) традиционно занимает первое место в структуре мировой онкологической заболеваемости и смертности среди женщин. Исследования последних десятилетий свидетельствуют о гетерогенности РМЖ и широком спектре его морфологических и молекулярно-биологических подтипах.

Изучению особенностей иммунитета уделяется много внимания, поскольку понимание иммунологического реагирования организма онкологического больного является ключом к эффективной терапии рака. Многочисленные исследования посвящены изучению противоопухолевого ответа при РМЖ. Они касаются анализа циркулирующих и опухолю-инфильтрирующих иммунокомпетентных клеток. В последнее десятилетие предмет пристального интереса онкологов стал врожденный иммунитет. Следует согласиться, что эффекторы врожденного иммунитета занимают одно из центральных мест в противоопухолевой защите.

В диссертационной работе Мкртчян В.А. «Имунофенотипическая характеристика клеток врожденного иммунитета костного мозга больных раком молочной железы» детально проанализированы уровни костномозговых популяций клеток врожденного иммунитета при РМЖ. Исследована их взаимосвязь с клинико-морфологическими характеристиками опухоли и миелоидными клетками костного мозга.

Диссертантом выявлено, что при нарастании стадии заболевания происходит угнетение начальных этапов гранулоцитопоэза; частота снижения уровней промиелоцитов нарастала при увеличении размеров опухоли pT1-pT2-pT3. Изучение уровней экспрессии рецептора Her2/neu на клетках РМЖ в зависимости от содержания различных клеточных типов гранулоцитарного ростка показало, что при полном отсутствии экспрессии рецептора Her2/neu на клетках РМЖ наблюдались более высокие уровни как нейтрофильных миелоцитов, так и индекса созревания клеток гранулоцитарного ряда в сравнении со случаями РМЖ, характеризующимися позитивным Her2/neu рецептором. В контексте этих данных рельефно выявляется важная роль клеток гранулоцитарного ростка. На сегодня установлено, что нейтрофилы являются ключевыми эффекторными и регуляторными клетками как врожденного, так и адаптивного иммунитета, активно участвующими в реализации противоопухолевого ответа. В диссертации показана высокая степень пластичности и функциональная гетерогенность популяции этих клеток. Характер инфильтрации опухоли нейтрофилами и содержание этих клеток в ПК могут иметь прогностическое значение при различных типах рака. Именно поэтому данные настоящего исследования представляют не только научный, но практический интерес и необходимы дальнейшие научные изыскания для установления иммунологических критериев в качестве прогностических факторов при РМЖ.

В диссертации Мкртчян В.А. четко сформулирована цель, из которой логично вытекают задачи. Полученные результаты исследования несомненно демонстрирует научную новизну и практическую значимость выполненного диссертационного исследования..

Автореферат представлен на 22 печатных листах, иллюстрирован 9 таблицами и 3 рисунками, написан хорошим литературным языком. Его структура и содержание соответствует принятым требованиям, выводы согласуются с целью и задачами, которые логично вытекают из полученных результатов.

Таким образом, автореферат Мкртчян Вануи Артаковны полностью отражает содержание и основные результаты диссертации «Иммунофенотипическая характеристика клеток врожденного иммунитета костного мозга больных раком молочной железы», выполненной под руководством проф. Воротникова И.К. и проф. Тупицына Н.Н. Работа 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), 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.

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

**Заведующий кафедрой онкологии
Факультета дополнительного
профессионального образования (ФДПО)
ФГБОУ ВО «Московский государственный
медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор**

Подпись профессора Сельчука В.Ю. **з а в е р я ю:**

**Ученый секретарь
ФГБОУ ВО «Московский государственный
медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова» Минздрава России
заслуженный врач Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор**



В.Ю. Сельчук

Ю.А. Васюк

« 19 » *ноября* 2021 г.

Адрес:
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1
E-mail: msmsu@msmsu.ru
Телефон: 8(495) 684-32-72

ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ

диссертационной работы Мкртчян Вануи Артаковны «Имунофенотипическая характеристика клеток врожденного иммунитета костного мозга больных раком молочной железы», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующее место в структуре злокачественных опухолей женской репродуктивной системы. Ежегодная смертность от РМЖ, по данным мировой статистики, составляет более 450 000 человек. Гетерогенность РМЖ определяет разнообразность клинического течения заболевания и обуславливает выбор тактики лечения, который подчас представляет собой весьма непростую задачу ввиду многообразия опций в терапии РМЖ.

В диссертационной работе автор изучал имунофенотипические характеристики клеток врожденного иммунитета в костном мозге больных раком молочной железы и выявлена их взаимосвязь с клинико-морфологическими параметрами. Произведена количественная оценка CD5+ В - лимфоцитов в КМ больных РМЖ, охарактеризованы TCR γ/δ – лимфоциты в КМ, определена характеристика NK-клеток (CD16+, CD56+, CD3-) в КМ больных раком молочной железы; морфологическими и иммунологическими методами охарактеризованы моноцитарный и гранулоцитарный ростки гемопоэза в КМ больных РМЖ; проведен детальный анализ полученных данных с патоморфологическими характеристиками РМЖ (гистологический вариант, рецепторный статус, Ki67, Her2/neu и т.д.). Также изучена взаимосвязь полученных данных с клиническими особенностями РМЖ (размер опухоли, стадия, pN и т.д.).

В работе впервые на основании морфологического и иммунологического изучения клеток КМ установлены отличительные признаки доброкачественных процессов от РМЖ:

- Наличие отрицательной корреляционной связи между популяцией TCR γ/δ -лимфоцитов КМ и индексом созревания эритроидных клеток при доброкачественных процессах, но не при РМЖ.
- Наличие выраженной корреляционной связи между В1 лимфоцитами и моноцитами при доброкачественных процессах, но не при РМЖ. Выраженная корреляционная связь

между костномозговыми В1-лимфоцитами и TCR γ/δ -лимфоцитами при доброкачественных процессах, но не при РМЖ.

- Уровни костномозговых В1-лимфоцитов достоверно коррелировали с эозинофильными миелоцитами и плазматическими клетками при раке молочной железы, но не при доброкачественных процессах в ней.

- Средние уровни В1-лимфоцитов были достоверно более высокими при нормальном или сниженном относительном содержании в КМ сегментоядерных нейтрофилов при РМЖ, но не при доброкачественных процессах в ней.

Размер опухоли (pT1-pT2-pT3) и стадия РМЖ (Ia-IIa-IIb) были взаимосвязаны с уровнями предшественников гранулоцитопоза: при увеличении размера опухоли и возрастании стадии заболевания частота случаев сниженного в сравнении с нормой уровня промиелоцитов и метамиелоцитов увеличивались. Более высокий уровень пролиферативной активности клеток РМЖ ($\geq 20\%$) характеризовался достоверно более низкими уровнями костномозговых NK-клеток (CD16+CD3- и CD56+CD3-). При полном отсутствии экспрессии рецептора Her2/neu на клетках РМЖ (0, 1+) наблюдаются более высокие уровни нейтрофильных миелоцитов и индекса созревания клеток гранулоцитарного ряда в сравнении со случаями РМЖ, характеризуемыми позитивным Her2/neu рецептором. Уровни В1-лимфоцитов были достоверно более высокими при люминальном В Her2-позитивном подтипе, чем при люминальном В-подтипе отрицательном по Her2/neu. NK-клетки КМ были взаимосвязаны с эритроидным ростком гемопоэза: при снижении базофильных и полихроматофильных нормобластов уровни NK-клеток (CD16+ CD3- и CD56+CD3-) были достоверно более высокими.

Полученные данные можно использовать для диагностики РМЖ и стратификации больных, а также при составлении прогноза заболевания и разработке индивидуальной тактики ведения пациентов.

Структура диссертации Мкртчян В.А. представлена введением, четырьмя главами, выводами, содержит 15 отечественных и 225 иностранных источников литературы. Автореферат изложен на 22 страницах печатного текста, иллюстрирована 9 таблицами и 3 рисунками. Автореферат диссертационной работы написан хорошим литературным языком,

красиво и полно иллюстрирован таблицами и рисунками. Выводы соответствуют поставленным задачам и отображают цель работы.

Таким образом, автореферат Мкртчян В.А. полностью отражает содержание и основные результаты диссертации. Работа 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 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), 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.

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

Заведующий отделением патологии молочной железы
ФГБУ «НМИЦ АГП» Минздрава РФ


_____ д.м.н. Родионов В.В.

Подпись доктора медицинских наук Родионова М.М. заверяю:
Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ АГП» Минздрава РФ

« 15 » *ноября* 2021 г.


_____ к.м.н., доцент Павлович С.В.

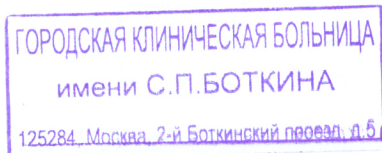
« 15 » *ноября* 2021 г.

Адрес: 11997, г. Москва, ул. Академика Опарина 4

Телефон: +7(495)5314444

E-mail: med@oparina4.ru





ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ

диссертационной работы Мкртчян Вануи Артаковны «Имунофенотипическая характеристика клеток врожденного иммунитета костного мозга больных раком молочной железы», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующее место в структуре злокачественных опухолей женской репродуктивной системы. Ежегодная смертность от РМЖ, по данным мировой статистики, составляет более 450 000 человек. Гетерогенность РМЖ определяет разнообразность клинического течения заболевания и обуславливает выбор тактики лечения, который подчас представляет собой весьма непростую задачу ввиду многообразия опций в терапии РМЖ.

В диссертационной работе автор изучал имунофенотипические характеристики клеток врожденного иммунитета в костном мозге больных раком молочной железы и выявлена их взаимосвязь с клинико-морфологическими параметрами. Произведена количественная оценка CD5+ В - лимфоцитов в КМ больных РМЖ, охарактеризованы TCR γ/δ – лимфоциты в КМ, определена характеристика NK-клеток (CD16+, CD56+, CD3-) в КМ больных раком молочной железы; морфологическими и иммунологическими методами охарактеризованы моноцитарный и гранулоцитарный ростки гемопоэза в КМ больных РМЖ; проведен детальный анализ полученных данных с патоморфологическими характеристиками РМЖ (гистологический вариант, рецепторный статус, Ki67, Her2/neu и т.д.). Также изучена взаимосвязь полученных данных с клиническими особенностями РМЖ (размер опухоли, стадия, pN и т.д.).

В работе впервые на основании морфологического и иммунологического изучения клеток КМ установлены отличительные признаки доброкачественных процессов от РМЖ:

- Наличие отрицательной корреляционной связи между популяцией TCR γ/δ -лимфоцитов КМ и индексом созревания эритроидных клеток при доброкачественных процессах, но не при РМЖ.
- Наличие выраженной корреляционной связи между В1 лимфоцитами и моноцитами при доброкачественных процессах, но не при РМЖ. Выраженная корреляционная связь

между костномозговыми В1-лимфоцитами и TCR γ/δ -лимфоцитами при доброкачественных процессах, но не при РМЖ.

- Уровни костномозговых В1-лимфоцитов достоверно коррелировали с эозинофильными миелоцитами и плазматическими клетками при раке молочной железы, но не при доброкачественных процессах в ней.

- Средние уровни В1-лимфоцитов были достоверно более высокими при нормальном или сниженном относительном содержании в КМ сегментоядерных нейтрофилов при РМЖ, но не при доброкачественных процессах в ней.

Размер опухоли (pT1-pT2-pT3) и стадия РМЖ (Ia-IIa-IIb) были взаимосвязаны с уровнями предшественников гранулоцитопоза: при увеличении размера опухоли и возрастании стадии заболевания частота случаев сниженного в сравнении с нормой уровня промиелоцитов и метамиелоцитов увеличивались. Более высокий уровень пролиферативной активности клеток РМЖ ($\geq 20\%$) характеризовался достоверно более низкими уровнями костномозговых NK-клеток (CD16+CD3- и CD56+CD3-). При полном отсутствии экспрессии рецептора Her2/neu на клетках РМЖ (0, 1+) наблюдаются более высокие уровни нейтрофильных миелоцитов и индекса созревания клеток гранулоцитарного ряда в сравнении со случаями РМЖ, характеризуемыми позитивным Her2/neu рецептором. Уровни В1-лимфоцитов были достоверно более высокими при люминальном В Her2-позитивном подтипе, чем при люминальном В-подтипе отрицательном по Her2/neu. NK-клетки КМ были взаимосвязаны с эритроидным ростком гемопоэза: при снижении базофильных и полихроматофильных нормобластов уровни NK-клеток (CD16+ CD3- и CD56+CD3-) были достоверно более высокими.

Полученные данные можно использовать для диагностики РМЖ и стратификации больных, а также при составлении прогноза заболевания и разработке индивидуальной тактики ведения пациентов.

Структура диссертации Мкртчян В.А. представлена введением, четырьмя главами, выводами, содержит 15 отечественных и 225 иностранных источников литературы. Автореферат изложен на 22 страницах печатного текста, иллюстрирована 9 таблицами и 3 рисунками. Автореферат диссертационной работы написан хорошим литературным языком,

красиво и полно иллюстрирован таблицами и рисунками. Выводы соответствуют поставленным задачам и отображают цель работы.

Таким образом, автореферат Мкртчян В.А. полностью отражает содержание и основные результаты диссертации. Работа 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 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), 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.

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

Заведующий торакальным хирургическим отделением № 39
ГБУЗ «ГКБ им. С.П Боткина ДЗМ»

к.м.н.

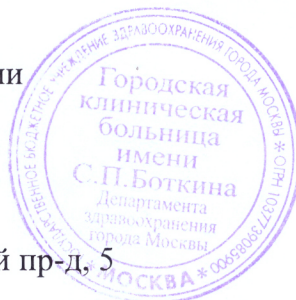
«16» ноября 2021 г.

Е. М. Глотов

Подпись заведующего торакально хирургическим отделением №39
кандидата медицинских наук, Е.М. Глотова заверяю:

Заместитель главного врача по хирургии
ГБУЗ «ГКБ им. С.П Боткина ДЗМ»

д.м.н.



В.В. Бедин

Адрес: 125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5

Телефон: 8 (499)490-03-03

www.botkinmoscow.ru