

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ГБУЗ МКНЦ
имени А.С. Логинова ДЗМ,
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук,

профессор

И.Е. Хатьков

2021 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы» о научно-практической ценности 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.

Актуальность темы диссертационной работы

Диссертационная работа Мкртчян Вануи Артаковны посвящена одной из актуальных проблем клинической онкологии – изучению иммунофенотипических характеристик клеток врожденного иммунитета костного мозга больных раком молочной железы с учетом клинических особенностей заболевания.

В настоящее время рак молочной железы является наиболее распространенной и значимой злокачественной опухолью у женщин. Лидируя в структуре онкологической заболеваемости и смертности, рак молочной железы имеет большие социально-экономические последствия: приводит к кратковременной (при ранних стадиях) и постоянной утрате трудоспособности (при

запущенных стадиях), необходимости социальной и медицинской реабилитации женщин. В последние десятилетия фундаментальные исследования в области биологии РМЖ раскрыли ряд важных механизмов взаимодействия опухоли и иммунной системы больного, и появляется все больше доказательств о существенной роли системы врожденного иммунитета в реализации противоопухолевого иммунного ответа. Значительный интерес представляют клетки врожденного иммунитета. Они представлены НК-клетками, цитолитическая активность которых опосредована перфорином, гранзимами, рецепторами TRAIL, FasL, а наличие CD16 обеспечивает реализацию антителозависимой клеточной цитотоксичности; CD5+В1-лимфоцитами, продуцирующими естественные пентамерные антитела класса М, которые посредством связывания с опухолеассоциированными гликанами реализуют программу апоптоза опухолевых клеток, получившего название липоаптоз; TCR γ/δ -лимфоцитами, которые обладают выраженным цитотоксическим потенциалом, быстро активируются и вовлекаются в процесс онкогенеза, способны обеспечивать элиминацию злокачественных клеток вне контекста молекул главного комплекса гистосовместимости 1-го и 2-го класса; миелоидными клетками (гранулоциты и моноциты), которые продуцируют различные растворимые факторы, способны к миграции и могут вовлекаться другими эффекторными клетками в противоопухолевый ответ.

Клетки врожденного иммунитета широко изучаются как в периферической крови (ПК), так и в опухоли, при разных видах злокачественных новообразований, в том числе и при РМЖ. Это позволяет обнаружить механизмы врожденного иммунного ответа при раке и раскрыть их роль при проведении лечения химиотерапевтическими средствами, иммунопрепаратами и таргетными препаратами. Так, установлено, что значительные уровни субпопуляций НК-клеток в ПК у больных РМЖ коррелируют с полным лечебным патоморфозом. Также обнаружена положительная взаимосвязь выраженной инфильтрации TCR γ/δ -лимфоцитов с успехом неoadъювантой терапии РМЖ. Уровень супрессорных клеток миелоидного происхождения (СКМП) в ПК больных РМЖ также связан с непосредственными результатами лекарственного лечения. Так, у пациенток с

HER2-негативным РМЖ при проведении неoadъювантной химиотерапии полный лечебный патоморфоз регистрируется в случаях с меньшим исходным количеством СКМП в ПК. Интересна потенциальная возможность использования уровня моноцитов ПК в качестве прогностического фактора у больных РМЖ, что продемонстрировано в ряде исследований. Не менее любопытным фактом оказалось влияние бисфосфонатов на активность и экспансию TCR- $\gamma\delta$ лимфоцитов, установленное при РМЖ, что породило идею об использовании TCR- $\gamma\delta$ -клеток как терапевтического агента. Таким образом, эти и многие другие исследования демонстрируют, что звено врожденного иммунитета при проведении терапии вовлекается в реализацию противоопухолевого эффекта, улучшая процессы активации и миграции в опухолевую ткань клеток-эффекторов, распознавания и элиминации ими злокачественных клеток. Изучению клеток врожденного иммунитета в КМ посвящено мало работ. Известно исследование, которое выполнялось при саркомах у детей. В данной работе показана важная роль субпопуляций Т-клеток, НК-клеток и TCR-клеток в процессах гематогенного метастазирования при рабдомиосаркоме (РМС). Установлено диагностическое и прогностическое значение TCR γ/δ -лимфоцитов при распространенных стадиях РМС, которые характеризовались снижением их уровня содержания в КМ. Исследований, посвященных изучению врожденного звена иммунитета в КМ при РМЖ практически нет. Следует отметить, что КМ в значительной степени определяет характер взаимодействия опухоли и иммунной системы, поскольку в нем происходит созревание и генерация иммунокомпетентных клеток. При этом он является органом-мишенью для диссеминированных опухолевых клеток, которые часто обнаруживаются в КМ при РМЖ. Поэтому изучение клеток врожденного иммунитета в КМ больных РМЖ необходимо, так как может помочь глубже понять иммунные механизмы длительного персистирования диссеминированных опухолевых клеток в КМ больных данной категории, а также выявить новые подходы в разработке противоопухолевой терапии.

Таким образом, актуальность и своевременность диссертационной работы Мкртчян В.А. не вызывает сомнений.

Связь с планами соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа Мкртчян В.А. выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Тема диссертационной работы утверждена на заседании Ученого совета ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Работа согласуется с планом Стратегии научно-технического развития Российской Федерации в рамках перехода к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Впервые охарактеризованы клетки врожденного иммунитета в костном мозге больных раком молочной железы. Изучены субпопуляции костномозговых клеток врожденного иммунитета CD5+ В-лимфоцитов, TCR γ/δ -клеток и NK-клеток. Морфологически и иммунологически изучен миелоидный росток костного мозга у больных раком молочной железы. Впервые особенности структуры клеток врожденного иммунитета соотнесены с размерами опухоли, ее гистологической структурой, стадией и рецепторным статусом. В работе впервые на основании морфологического и иммунологического изучения клеток костного мозга установлены отличительные признаки доброкачественных процессов от рака молочной железы.

Научная новизна исследования нашла отражение в выводах и сформулированных четких практических рекомендациях.

Достоверность результатов и выводов исследования

Достоверность проведенного исследования, полученных результатов и выводов подтверждается достаточным количеством материала, сопоставимостью анализируемых групп и длительного периода наблюдения, комплексной оценки клинико-морфологических данных и современного лабораторного этапа исследования. Диссертационная работа выполнена на высоком методическом

уровне, тщательным анализом данных и использованием современных методов статистического анализа, что подтверждает достоверность полученных результатов исследования. Выводы диссертационной работы Мкртчян В.А. четко сформулированы, полностью отражают содержание исследования, ее цели и задачи и коррелируют с положениями, выносимыми на защиту. На их основании сформулированы практические рекомендации по лечебно-диагностической стратегии при первично-операбельном раке молочной железы, имеющие большую клиническую ценность для российского здравоохранения.

Разработанные рекомендации апробированы и внедрены в клиническую практику ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные в исследовании данные имеют важное популяционное значение, поскольку угнетение предшественников гранулоцитарного ростка при нарастании размера опухоли и стадии заболевания может служить дополнительным критерием изменений клеточного состава костного мозга при прогрессировании рака.

Установление ассоциации между снижением базофильных и полихроматофильных эритробластов и нарастанием НК-клеток 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 НК-клетки. Работа имеет теоретическое и практическое значения. Положения, сформулированные в диссертации использованы для совершенствования методов дифференциальной диагностики доброкачественных процессов и рака молочной железы. Подобные работы могут иметь не только диагностическое, но и патогенетическое значение при разработке методов коррекции соответствующих дисбалансов.

Полученные автором результаты диссертационного исследования и разработанные на их основе рекомендации имеют высокое научное и практическое значение и позволят оптимизировать лечебно-диагностический алгоритм при первично-операбельном раке молочной железы у российских больных с учетом

биологических особенностей заболевания. Диссертационную работу Мкртчян В.А. следует рассматривать как существенный вклад в решение актуальной проблемы онкологии, имеющей важное социально-экономическое значение для страны.

Принципиальных замечаний по работе нет.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Целесообразно активное внедрение полученных автором результатов исследования и разработанных на их основании практических рекомендаций в повседневную работу научно-исследовательских и лечебно-профилактических учреждений, диагностических центров, занимающихся диагностикой и лечением больных с новообразованиями молочной железы.

Рекомендовано использование полученных автором результатов работы в программах подготовки врачей-онкологов, маммологов, химиотерапевтов, в рамках лекционных курсов и семинарских занятий, а также для разработки методических рекомендаций и учебных пособий.

Полнота изложения результатов диссертационного исследования в опубликованных работах

Автореферат и опубликованные работы полностью отражают основные положения диссертационной работы. Результаты и основные положения исследования опубликованы в 4 статьях в рецензируемых изданиях, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России.

Заключение

Диссертационная работа Мкртчян В.А. «Иммунофенотипическая характеристика клеток врожденного иммунитета костного мозга больных раком молочной железы» 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 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 02 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 ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6 - Онкология, лучевая терапия.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании онкохирургического отделения опухолей кожи и мягких тканей ГБУЗ МКНЦ имени А. С. Логинова ДЗМ (протокол № 1 от 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) на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Заведующий онкохирургическим отделением
опухолей кожи и мягких тканей

ГБУЗ МКНЦ имени А. С. Логинова ДЗМ,
д.м.н., доцент

Титов К.С.

Подпись доктора медицинских наук, доцента Титова К.С. заверяю

Ученый секретарь

ГБУЗ МКНЦ имени А. С. Логинова ДЗМ,
к.м.н.



Косачева Т.А.

Адрес: 111123 Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86, стр.6.
Телефон: +7 (495) 304-30-39. Email: info@mknc.ru