

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.032.01, 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 «21» декабря 2023г., № 36

О присуждении Бердовой Фарангиз Карамшоевне, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Прогностическое значение субпопуляционного состава лимфоцитов костного мозга у больных первично-операбельным раком молочной железы» по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия принята к защите 19 октября 2023 года (протокол заседания №29) диссертационным советом 21.1.032.01, 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., №561/нк от 03.06.2021 г.

Соискатель Бердова Фарангиз Карамшоевна, «02» декабря 1993 года рождения.

В 2017 году соискатель окончила федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тульский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации по специальности «Лечебное дело».

В 2022 году соискатель окончила аспирантуру на базе онкологического отделения хирургических методов лечения №15 (комбинированного лечения опухолей молочной железы) научно-исследовательского института (НИИ) клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Работает в должности врача-онколога онкологического отделения хирургических методов лечения №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.

Диссертация выполнена в онкологическом отделении хирургических методов лечения №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.

Научный руководитель - доктор медицинских наук, профессор Тупицын Николай Николаевич, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, консультативно-диагностический центр, централизованный научно-клинический лабораторный отдел, лаборатория клинической иммунологии и инновационных технологий, главный научный сотрудник.

Официальные оппоненты:

Высоцкая Ирина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, 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, кафедра онкологии, профессор;

Гривцова Людмила Юрьевна, доктор биологических наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения

Российской Федерации, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба, отдел лабораторной медицины и лаборатория клинической иммунологии, заведующий

дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, в своем положительном отзыве, подписанном Ходорович Ольгой Сергеевной, доктором медицинских наук, клиника комплексных методов диагностики и лечения заболеваний молочной железы, руководитель, указала, что диссертационная работа Бердовой Фарангиз Карамшоевны является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной задачи - определение взаимосвязи субпопуляций лимфоцитов костного мозга с прогнозом заболевания больных раком молочной железы, имеющей важной значение как для науки, так и для практического здравоохранения. По своей актуальности, научно-практической значимости диссертация полностью соответствует всем требованиям пп. 9-14 «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 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 г. № 1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, и ее автор заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

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

В опубликованных работах отражены основные положения прогностического значения субпопуляционного состава лимфоцитов костного

мозга у больных раком молочной железы, а также их взаимосвязь с молекулярными подтипами рака молочной железы.

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 1,0 печатный лист. Статьи соискателя имеют научно-теоретический и научно-практический характер.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Бердова, Ф.К. Субпопуляции В-лимфоцитов костного мозга больных раком молочной железы в прогнозе заболевания / Ф.К. Бердова, И.К. Воротников, Н.Н. Тупицын // Российский биотерапевтический журнал. — 2022. — Т. 21.— № 1. — С. 50-56.

2. Бердова, Ф.К. Т- и NK-клеточные субпопуляции лимфоцитов костного мозга в прогнозе рака молочной железы / Ф.К. Бердова, И.К. Воротников, Н.Н. Тупицын// Онкогинекология. — 2022. — № 1. — С. 16-25.

3. Бердова, Ф.К. Молекулярные подтипы и иммунная система костного мозга в прогнозе рака молочной железы / Ф.К. Бердова, Т.А. Григорьева, И.К. Воротников, Н.Н. Тупицын // Российский биотерапевтический журнал. — 2022. — Т. 21. – № 2, — С. 40-46.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы из:

федерального государственного бюджетного учреждения «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, г. Москва. Отзыв подписан Ярыгиным Леонидом Михайловичем, доктором медицинских наук, врачом-онкологом отделения ЦАХ поликлиники. В отзыве указано, что автореферат полностью отражает содержание и основные результаты диссертационной работы, которая полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «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 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 года №1539), 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 Московской области «Подольская городская клиническая больница» Министерства здравоохранения Московской области, г. Подольск. Отзыв подписан Наримановым Мехти Наримановичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии. В отзыве указано, что диссертационная работа Бердовой Фарангиз Карамшоевны является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой решены актуальные задачи, имеющие важное значение для практического здравоохранения. Диссертация полностью отвечает всем требованиям пп. 9-14 «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 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 года №1539, от 18 марта 2023 года №415), 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, профессор, и Гривцова Людмила Юрьевна, доктор биологических наук, выбраны из числа компетентных в соответствующей отрасли науки ученых, являющихся экспертами по специальности диссертации, имеющих публикации в соответствующей сфере исследования и давших на это свое согласие.

Ведущая организация, федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 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:

разработана научная концепция, позволяющая рассматривать уровень костномозговых лимфоцитов для прогнозирования клинического течения рака молочной железы на ранних стадиях и объяснения неудач лечения отдельных подгрупп пациенток. Исследование путей регуляции иммунного ответа при раке молочной железы имеет большое значение не только для фундаментального понимания механизмов функционирования иммунорегуляторных клеток, но и для разработки иммунотерапевтических стратегий для лечения этого заболевания с учетом его биологических особенностей как на начальном этапе, так и в период адъювантной терапии;

предложена научная гипотеза о прогностическом значении определения уровня лимфоцитов костного мозга в качестве дополнительного маркера молекулярного подтипа при раке молочной железы;

доказана перспективность использования определения уровня субпопуляционного состава лимфоцитов костного мозга при раке молочной железы в рутинной клинической практике;

введены иммунофенотипические характеристики клеток костного мозга больных раком молочной железы.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказано, что показатели иммунной системы костного мозга также связаны с прогнозом заболевания, но это, в первую очередь, связь с общей выживаемостью. Именно общая выживаемость является эталоном эффективности терапии у больных раком молочной железы;

применительно к проблематике диссертации результативно **использован** метод сравнения клинического течения рака молочной железы в зависимости от субпопуляционного состава лимфоцитов костного мозга;

изложены убедительные доказательства более агрессивного течения заболевания рака молочной железы при сниженных значениях CD4-лимфоцитов костного мозга и повышенных уровнях зрелых Т-клеток (CD3+) в костном мозге больных раком молочной железы;

раскрыты основные особенности клинического течения рака молочной железы в зависимости от клинико-морфологических особенностей опухоли и иммунофенотипических характеристик клеток костного мозга;

изучена роль субпопуляций костномозговых Т- и В-лимфоцитов в прогнозе рака молочной железы. В-клетки и В-линейные предшественники достоверно взаимосвязаны с показателями общей выживаемости больных – при сниженных уровнях клеток В-линии показатели общей выживаемости достоверно более низкие. Также установлена связь молекулярных подтипов рака молочной железы с субпопуляционным составом лимфоцитов костного мозга. Единственной иммунологической субпопуляцией лимфоцитов костного мозга больных раком молочной железы, взаимосвязанной с молекулярными подтипами рака молочной железы, является субпопуляция В1 (CD19+CD5+) лимфоцитов костного мозга;

проведена модернизация алгоритма диагностики больных различными молекулярно-биологическими подтипами рака молочной железы с помощью изучения уровней лимфоцитов костного мозга.

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

разработаны методы определения и оценки субпопуляций лимфоцитов костного мозга, взаимосвязанных с прогнозом заболевания (CD3, CD4, CD8+HLA-DR, CD19, CD19+CD10+, CD19+CD38+, CD19+CD5+), **и внедрены** в практику иммунологических исследований костного мозга у больных раком молочной железы, а также в клиническую практику онкологического отделения хирургических методов лечения №15 (комбинированного лечения опухолей молочной железы) ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России.

определены перспективы практического использования полученных результатов для индивидуального подхода в диагностике больных рака молочной железы;

созданы и представлены практические рекомендации по определению уровня субпопуляционного состава костного мозга у первично-операбельных больных раком молочной железы.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

работа выполнена на высоком методологическом уровне, на достаточном по количеству наблюдений клиническом материале, использованные методики соответствовали поставленным задачам;

теория согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации; при сниженных значениях CD4-лимфоцитов костного мозга показатели общей выживаемости более низкие, а наличие активированных CD8-лимфоцитов характерно для более высоких показателей выживаемости без прогрессирования;

идея базируется на анализе мировых литературных данных, а также на собственном анализе характеристик субпопуляционного состава лимфоцитов костного мозга при раке молочной железы, и их взаимосвязь с прогнозом заболевания;

использованы современные методы определения субпопуляции лимфоцитов костного мозга у больных раком молочной железы, результаты

которого анализировались в сравнении с данными литературы и собственным опытом;

установлено количественное и качественное совпадение результатов исследования с результатами, представленными в независимых источниках по теме диссертации. Большой клинический материал, всесторонний анализ клинических данных и особенностей лечебно-диагностических подходов, стандартизированная оценка данных, а также современные методы статистической обработки свидетельствуют о достоверности полученных результатов;

использованы современные методы исследования, полностью соответствующие поставленным задачам. Выводы аргументированы и вытекают из проведенных автором исследований. Статистические расчеты проведены с использованием программы IBM SPSS Statistic 26. Различия считались достоверными при уровне ошибки первого рода $\leq 0,05$. Количественные критерии сравнивали с использованием Хи-квадрат теста. Выживаемость анализировалась в соответствии с методом Каплана-Мейера. Для сравнения показателей выживаемости использовался log-rank test. Во всех случаях применялся 95% доверительный интервал и двусторонний P. Для получения информации о клиническом течении заболевания и патоморфологических особенностях опухолей проведена обработка амбулаторных карт, историй болезни, а также электронная информационная база данных отделения маммологии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Личный вклад соискателя состоит в проведении всех этапов диссертационной работы, изучении отечественной и зарубежной литературы по данной научной тематике, изучении клинических и морфологических данных 107 больных раком молочной железы, проходивших комплексное обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, статистической обработке собранных данных. Автором самостоятельно

интерпретированы полученные результаты, сформулированы основные выводы и подготовлены публикации по выполненной работе на основании набранного материала.

Соискатель Бердова Фарангиз Карамшоевна ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию.

На заседании «21» декабря 2023 года диссертационный совет принял решение: за решение актуальной научной задачи - определение взаимосвязи субпопуляций лимфоцитов костного мозга с прогнозом заболевания больных операбельным раком молочной железы, имеющей важное значение для развития онкологии, присудить Бердовой Ф.К. ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 13 докторов наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия «медицинские науки», участвовавших в заседании, из 25 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 17, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председательствующий
диссертационного совета,
д.б.н., профессор



Красильников М.А.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
д.м.н., профессор
21 декабря 2023 г.



Калагидзе З.Г.