

Отзыв официального оппонента

доктора биологических наук, Гривцовой Людмилы Юрьевны на диссертационную работу Бердовой Фарангиз Карамшоевны «Прогностическое значение субпопуляционного состава лимфоцитов костного мозга у больных первично-операбельным раком молочной железы», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Актуальность.

Диссертационная работа посвящена одной из самых распространенных онкологических патологий — раку молочной железы (РМЖ).

Разнообразные аспекты проблемы РМЖ остаются актуальными как для клиницистов, так и для исследователей в области фундаментальной онкологии. В современной практике онкологии появились не только новые методы лечения опухолей, но и новые инструменты для персонализированной оценки возможных сценариев развития заболевания. Именно поэтому интерес к онкоиммунологии является оправданным.

Хотя механизмы выхода опухоли из-под контроля иммунной системы хорошо изучены на общем уровне, далеко не все тонкости и закономерности в этой области установлены окончательно. Изучение особенностей иммунитета при РМЖ привлекает значительное внимание, но, главным образом, сфокусировано на характеристиках опухоли и ее окружения. В то же время, роль гемопоэтических клеток и субпопуляций лимфоцитов костного мозга у больных РМЖ пока малоизучена.

Стоит также отметить, что костный мозг (КМ) в значительной степени влияет на взаимодействие опухоли и иммунной системы, поскольку именно здесь происходит созревание и формирование иммунокомпетентных клеток. Кроме того, КМ является мишенью для диссеминированных опухолевых клеток.

В свете данных аспектов диссертационная работа Бердовой Фарангиз Карамшоевны представляет собой актуальное, перспективное исследование для

современной клинической онкологии.

Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на защиту.

Научная новизна диссертационной работы Бердовой Ф.К. не вызывает сомнений. На большом клиническом материале проведен сравнительный анализ отдаленных результатов лечения больных с различными молекулярно-биологическими подтипами РМЖ в зависимости от клинических особенностей, гормонального статуса, экспрессии Ki67 и от особенностей субпопуляционного состава и количественного содержания лимфоцитов костного мозга. В результате проведенного исследования впервые установлена роль субпопуляций костномозговых Т- и В-лимфоцитов в прогнозе рака молочной железы.

В частности, было установлено, что сниженные уровни В-клеток и В-линейных предшественников связаны с более низкими показателями общей выживаемости. Снижение уровня CD4-лимфоцитов также ассоциировано с ухудшением прогноза, а наличие активированных CD8-лимфоцитов — с более высокими показателями выживаемости без прогрессирования.

Проведенное автором исследование основано на анализе комплексного обследования и лечения 107 больных раком молочной железы, проходивших лечение в отделении опухолей молочных желез в основном в период 2010-2016 гг. Костный мозг для исследования получен методом стерильной пункции. Работа выполнена на современном научно-методическом уровне с использованием адекватных методов статистического анализа.

Диссертационная работа Бердовой Фарангиз Карамшоевны изложена на 117 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, клинической характеристики и методов обследования пациентов, анализа и обсуждения результатов собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 141 источников, приложений. Работа иллюстрирована 20 таблицами, 28 рисунками. Структура научного труда отвечает требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, замечаний к ней нет.

Во введении автор обосновывает актуальность работы, ее новизну и практическую значимость, формирует цель, для достижения которой формулирует задачи работы, которые обоснованы и не вызывают возражений. Из 4 поставленных задач все успешно решены и отражены в выводах работы. Полученные в исследовании данные имеют огромное практическое значение для клинической онкологии.

Глава I «Обзор литературы» представляет собой литературную справку, основанную на анализе работ отечественных и зарубежных авторов, посвященных изучению иммунологических аспектов, в частности лимфоцитов костного мозга и рака молочной железы. В данной главе излагается сложная система взаимодействия опухоли и иммунитета и значения различных популяций иммунокомпетентных клеток. Также описываются особенности гемопоэза, что имеет немало важное значение при злокачественных новообразованиях. Автор использует сведения не только последних лет, но и более ранние источники, что позволяет проследить эволюцию взглядов, помогая сформировать и обосновать современные позиции в этом вопросе.

Глава читается легко, с интересом. Прочтение главы убеждает, что автор владеет современными литературными данными, посвященными изучаемой проблеме.

Глава II «Материалы и методы». Во 2 главе представлена характеристика материала и методов клинико - иммунологического исследования 107 больных раком молочной железы. Костный мозг для исследования получен методом стеральной пункции. Исследования проведены у больных, которые до операции не получали лучевую терапию, химиотерапию или гормонотерапию. Детально описаны иммунологические методы исследования. Адекватная современная статистическая обработка результатов исследования разных групп больных позволяет высказаться о достоверности полученных данных.

Замечаний по этой главе нет.

Глава 3. Результаты исследования. Полученные в главе данные представляют несомненный интерес. Молекулярные типы рака молочной железы достоверно ассоциированы с прогнозом заболевания. Это касается, в первую

очередь, показателей, связанных с прогрессированием заболевания и возникновением рецидивов и метастазов.

Показатели иммунной системы костного мозга также связаны с прогнозом заболевания, но это, в первую очередь, связь с общей выживаемостью.

Важными отдаленными показателями лечения являются частота локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов, которые реже развивались у больных с высоким содержанием В-клеток костного мозга и их предшественников (CD10+, CD38+). Иными словами, сниженное содержание этих субпопуляций лимфоцитов в костном мозге ведет к ухудшению результатов лечения и более короткой продолжительности жизни больных. Аналогичное влияние отмечено для CD4-лимфоцитов, которые играют важную роль в реализации В-клеточного иммунного ответа.

Следует, однако, заметить, что одна из субпопуляций лимфоцитов костного мозга, а именно В1-клетки, была взаимосвязана с прогрессированием болезни. Низкие показатели В1-лимфоцитов ассоциировались с короткой выживаемостью без прогрессирования. Такими же проявлениями характеризовался тройной негативный вариант рака молочной железы – самый трудно поддающийся лечению вариант. Установлена близкая к достоверной ассоциация уровня В1-лимфоцитов костного мозга с тройным негативным вариантом. Именно при этом варианте уровни В1-лимфоцитов наиболее низкие.

Таким образом, совершенно новые данные получены автором о роли иммунологических показателей, то есть субпопуляций лимфоцитов костного мозга в прогнозе рака молочной железы. Именно эти параметры были взаимосвязаны с главным показателем результативности лечения – общей выживаемостью больных. Особую роль сыграли В-лимфоциты и их костномозговые предшественники. Оценка этих факторов, понимание их патогенетической роли необходимы в дальнейшем совершенствовании лечения больных раком молочной железы.

Работа завершается главой «Заключение», которая полностью отражает основные положения диссертационной работы и является логичным завершением диссертации.

Выводы и практические рекомендации четко сформулированы, обоснованы и логично вытекают из результатов собственных исследований автора и полностью отражают суть поставленных задач.

Диссертация хорошо оформлена, представлен большой клинический и иллюстрационный материал в виде таблиц, рисунков. Для решения поставленных в работе задач использованы современные методы статистической обработки. Цифровой материал подвергнут тщательному анализу, с учетом принципов доказательной медицины, что позволяет считать полученные результаты достоверными.

Основные данные проведенного исследования опубликованы в научной печати, доложены на научных конференциях

Существенных замечаний по диссертационной работе не выявлено.

Заключение.

Диссертационная работа Бердовой Фарангиз Карамшоевны на тему «Прогностическое значение субпопуляционного состава лимфоцитов костного мозга у больных первично-операбельным раком молочной железы», является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой решена научная задача имеющие важное значение как для науки, так и для практического здравоохранения.

По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертация Бердовой Фарангиз Карамшоевны 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 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.

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

Заведующая отделением клинической иммунологии
МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ
«НМИЦ радиологии» Минздрава России,
доктор биологических наук

Гривцова Людмила Юрьевна

«23» ноября 2023г.

Подпись д.б.н. Гривцовой Л.Ю. «заверяю»

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России



Жарова Елена Петровна

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 249031, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д.4. Тел. +7 (484) 399-31-30, +7 (495) 150-11-22., mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru, сайт: <http://mrrc.nmicr.ru>