

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 001.017.01 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 № \_\_\_\_\_

дата защиты 18 марта 2021 г., протокол № 8

О присуждении Джуманазарову Темирбеку Матчановичу, гражданину Республики Узбекистан, степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Иммунотоморфологическая характеристика костного мозга у больных немелкоклеточным раком легкого» в виде рукописи по специальности 14.01.12 – Онкология («медицинские науки») принята к защите 05 ноября 2020 года, протокол №32, диссертационным советом Д 001.017.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва, 115478, Каширское шоссе, д.24, Приказ о создании диссертационного совета №105/нк от 11.04.2012 г).

Соискатель Джуманазаров Темирбек Матчанович, 1982 года рождения, в 2006 г. окончил Нукусский филиал Ташкентского Педиатрического Медицинского института по специальности «Педиатрическое дело».

С 2017 года по 2020 год обучался в аспирантуре по специальности 14.01.12 – Онкология в онкологическом отделении хирургических методов лечения № 11 (торакальной онкологии) научно-исследовательского института (НИИ) клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова 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).

В настоящий момент не работает.

Диссертация выполнена в онкологическом отделении хирургических методов лечения № 11 (торакальной онкологии) НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

**Научные руководители:**

Аллахвердиев Ариф Керимович, доктор медицинских наук, государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», отдел торакоабдоминальной хирургии, заведующий;

Тупицын Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, отдел клинико-лабораторной диагностики, лаборатория иммунологии гемопозеза, заведующий.

**Официальные оппоненты:**

Полоцкий Борис Евсеевич, доктор медицинских наук, профессор, клиническая больница №1 Акционерного общества «Группа компаний МЕДСИ», заместитель главного врача по онкологии;

Гривцова Людмила Юрьевна, доктор биологических наук, медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, отдел лабораторной медицины и лаборатория клинической иммунологии, заведующая

дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Москва в своем положительном заключении, составленном Чхиквадзе Владимиром Давидовичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим научно-исследовательским отделом хирургии и хирургических технологий в онкологии и утвержденном Солодким Владимиром Алексеевичем, доктором медицинских наук, профессором, академиком РАН, директором, указала, что диссертация является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненного анализа осуществлено решение актуальной научной и практической задачи онкологии: прогнозирование течения немелкоклеточного рака легкого. Диссертационная работа соответствует критериям «Положения о присуждении ученых степеней» №842 от 24 сентября 2013 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 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, и ее автор заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12-онкология.

Соискатель имеет 3 научных публикаций, из них по теме диссертации — 3, из них 3 статьи опубликовано в журналах, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных Джуманазаровым Темирбеком Матчановичем работах. Научные публикации написаны в соавторстве, при личном вкладе соискателя не менее 80%, общий объем научных изданий составляет 1,5 печатных листа. Статьи соискателя имеют научно-теоретический и научно-практический характер. В опубликованных работах отражена частота обнаружения диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге больных НМРЛ, позволяющая получить важную информацию о механизмах ранней гематогенной диссеминации опухоли; изучены субпопуляции

лимфоцитов костного мозга больных НМРЛ, что отражает разный характер противоопухолевого иммунного ответа (Т- и НК-клетки более характерны для плоскоклеточного рака легкого, а зрелые В-лимфоциты для аденокарциномы); установлена связь поражения костного мозга со степенью дифференцировки опухоли.

**Наиболее значимые работы по теме диссертации:**

1. Тупицын, Н.Н. Иммуноморфологические показатели костного мозга больных немелкоклеточным раком легкого / Т.М. Джуманазаров, А.Д. Палладина, А.К. Аллахвердиев, С.В. Чулкова, П.В. Кононец // Российский биотерапевтический журнал. – 2020. – Т. 19. – №2. – С. 47-54.

2. Джуманазаров, Т.М. Детекция диссеминированных опухолевых клеток и их взаимосвязь с популяцией костномозговых лимфоцитов у больных немелкоклеточным раком легкого / С.В. Чулкова, Н.Н. Тупицын, О.А. Чернышева, А.К. Аллахвердиев, А.Д. Палладина, Н.А. Купрышина, О.П. Колбацкая, П.В. Кононец, Б.Б. Ахмедов, С.С. Герасимов // Современная онкология. – 2020. – Т. 22. – № 3. – С. 94-99.

3. Чулкова, С.В. Обнаружение диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге больных немелкоклеточным раком легкого / Н.Н. Тупицын, Т.М. Джуманазаров, А.Д. Палладина, Н.А. Купрышина, О.А. Чернышева, А.К. Аллахвердиев, О.П. Колбацкая, П.В. Кононец // Российский биотерапевтический журнал. – 2020. – Т. 19. – №3. – С. 29-37.

**На диссертацию и автореферат поступили отзывы из:**

Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. Отзыв составлен директором центра, доктором медицинских наук, профессором Тилляшайховым Мирзаголибом Нигматовичем. В отзыве указано, что диссертация Джуманазарова Т.М. представляет собой самостоятельное завершённое научное исследование, диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней»,

утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (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 14.01.12- Онкология;

государственного бюджетного учреждения «Городская клиническая больница №40» Департамента здравоохранения Москвы. Отзыв составлен заведующим 5-онкологическим отделением (торакальной онкологии), кандидатом медицинских наук Левицким Александром Васильевичем. В отзыве указано, что диссертационная работа является законченной научно-квалификационной работой, соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (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 14.01.12- Онкология;

Отзывы целиком положительные, замечаний нет.

**Обоснование выбора оппонентов и ведущей организации.** Оппоненты выбраны из числа компетентных в соответствующей отрасли науки ученых, 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:

**Разработана** научная концепция, согласно которой определение диссеминированных опухолевых клеток (ДОК) в костном мозге позволяет более точно оценивать степень распространенности опухолевого процесса у больных НМРЛ, выявляя ранний процесс гематогенной диссеминации опухоли.

**Предложено** к использованию в рутинной практике определение ДОК в костном мозге больных НМРЛ, с целью определения прогноза заболевания и планирования таргетной и иммунотерапии у больных НМРЛ, выбирая препараты, влияющие на гуморальное или клеточное звенья противоопухолевого ответа.

**Доказана,** что наличие ДОК в костном мозге достоверно коррелирует с высокой степенью дифференцировки НМРЛ. Частота выявления ДОК при аденокарциноме была несколько выше, чем при плоскоклеточном раке. Также впервые показано, что субпопуляционный состав клеток костного мозга имеет взаимосвязь с гистологическим вариантом НМРЛ.

**Введено** в практику обнаружение ДОК в костном мозге больных НМРЛ методом многопараметровой проточной цитометрии с применением комбинации маркеров CD45, EpCAM/KL1, что позволяет выявить в костном мозге больных НМРЛ диссеминированные опухолевые клетки (при пороговом значении 1 клетка на 10 млн. миелокариоцитов ( $1 \times 10^{-7}$ )). При этом у большинства больных отсутствовали макрометастазы, определяемые стандартными методами обследования.

**Теоретическая значимость исследования** обоснована тем, что:

**доказано,** что наличие ДОК в костном мозге больных НМРЛ не коррелирует с полом, возрастом, размером первичной опухоли, статусом лимфоузлов, стадией, морфологическим вариантом НМРЛ. Обнаружение ДОК в костном мозге больных НМРЛ имеет связь со степенью дифференцировки

опухоли. При высокодифференцированном НМРЛ отмечается более частое поражение костного мозга. Выявление ДОК в костном мозге больных НМРЛ чаще наблюдается при нормальных показателях гранулоцитопоза. Субпопуляционный состав клеток костного мозга имеет взаимосвязь с гистологическим вариантом НМРЛ, что отражает разный характер противоопухолевого иммунного ответа.

**Изложены** убедительные доказательства, что плоскоклеточный рак легкого характеризовался более высоким содержанием костномозговых зрелых Т-клеток (CD3) и CD8-лимфоцитов (Т- и NK-клетки); для аденокарциномы была типичной В-клеточная реакция (CD20+CD45++).

**Раскрыто**, что эффекторные перфорин-содержащие (CD8+Перфорин+, CD4+Перфорин+, CD27+Перфорин+) популяции лимфоцитов костного мозга при НМРЛ находятся в отрицательной корреляционной связи с миелоидными и эритроидными предшественниками.

В данной работе **изучена** связь эффекторных субпопуляций лимфоцитов костного мозга (CD27+перфорин+) с гистологическим вариантом рака легкого, что позволяет выделить группу потенциальных кандидатов для иммунотерапии агонистами CD27. Эффекторные (перфорин-содержащие) субпопуляции костномозговых лимфоцитов достоверно различаются при аденокарциноме и плоскоклеточном раке лёгкого: для аденокарциномы характерны достоверно более высокие уровни перфорин-содержащих CD4-лимфоцитов и CD27-лимфоцитов.

**Проведена модернизация** алгоритма диагностики больных НМРЛ, где очень важным является методологический аспект обнаружения ДОК в костном мозге больных НМРЛ. Применен метод многопараметровой проточной цитометрии. Для повышения чувствительности метода применили подход, основанный на анализе очень большого числа клеток костного мозга (10 – 20 млн). Анализировали несколько проб по 1-2 млн., а затем полученные данные объединяли с помощью программы KALUZA. К положительным клеткам (ДОК)

относили таковые, экспрессирующие общеэпителиальный антиген Ерсат при отсутствии общелейкоцитарного антигена CD45.

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

**Разработан и внедрен** в практическую деятельность онкологического отделения хирургических методов лечения №11 (торакальная онкология) НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» принцип диагностики распространенности процесса с учетом поражения костного мозга у больных НМРЛ.

**Определены** перспективы дальнейших научных исследований, а также практического использования полученных результатов для индивидуального подхода в диагностике больных НМРЛ.

**Созданы** научно обоснованные методы исследования, использованные в работе, что обеспечивает достижение конечного результата.

**Представлена** актуальность проведения более глубокого и детального изучения биологии НМРЛ: изучения микрометастатических очагов (диссеминированных опухолевых клеток) в костном мозге, иммунологических факторов организма больного, включая популяционный состав лимфоцитов костного мозга и особенностей гемопоэза при НМРЛ, что может дать ответы на назревшие вопросы диагностики, стадирования и лечения НМРЛ.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

Работа выполнена на высоком методологическом уровне, на достаточном по количеству случаев клиническом материале, использованные методики соответствовали поставленным задачам. Достаточный объем клинического материала, использование высокотехнологичных методов диагностики и анализа получаемых данных, с применением компьютерных технологий, а также современных методов статистической обработки данных позволяют считать полученные результаты достоверными.



**теории и построение идеи** согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации, а также на собственном анализе полученных результатов. Чрезвычайно интересным фактом, подтверждающим данные литературы, явилось установление достоверной связи факта обнаружения ДОК в костном мозге со степенью дифференцировки опухолевых клеток (G). Достоверно чаще ( $p=0,023$ ) ДОК выявлялись при высокодифференцированном раке (G1).

Установлено, что полученные автором данные по изучению диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге при НМРЛ не противоречат данным мировой литературы, установлено качественное и количественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках.

Использованы современные методики получения и статистической обработки информации. Был проведён проспективный анализ результатов лечения пациентов с НМРЛ, которым выполнялось хирургическое лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ России с 2018 по 2019 гг..

Для проведения статистического анализа использовалось программное обеспечение SPSS Statistics, v. 21. В случае невозможности применения параметрических методов анализа для переменных непрерывного типа, а также при малых объемах выборок, использовались непараметрические методы (например, критерий Манна-Уитни). При нормальном распределении оценка различий между количественными показателями проводилась с использованием Т-критерия Стьюдента. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ . Для сравнения качественных показателей применяли точный критерий Фишера и  $\chi^2$ . Методом вычисления коэффициента ранговой корреляции Спирмена и проверки его значимости определяли величину ранговой взаимосвязи порядковых/количественных показателей. Определение силы линейной связи двух количественных показателей осуществляли методом вычисления коэффициента корреляции Пирсона с проверкой его значимости.

**Личный вклад соискателя состоит** в проведении всех этапов диссертационной работы, изучении отечественной и зарубежной литературы по данной научной тематике, изучении клинических и морфологических данных 68 больных НМРЛ, 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.

### **Выводы диссертационного совета**

Диссертационная работа Джуманазарова Темирбека Матчановича «Иммунморфологическая характеристика костного мозга у больных немелкоклеточным раком легкого», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельным и законченным научно-квалификационным исследованием. Совокупность сформулированных в ней научных положений можно квалифицировать как решение актуальной задачи клинической онкологии. Методологический подход, уровень и объем проведённых исследований достаточны. Научные работы, опубликованные по теме диссертации, и автореферат полностью отражают основные положения диссертационной работы.

Представленная работа Джуманазарова Темирбека Матчановича соответствует всем 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 её автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

На заседании 18 марта 2021 года диссертационный совет принял решение присудить Джуманазарову Темирбеку Матчановичу ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 10 докторов наук по специальности 14.01.12 – Онкология «медицинские науки», из утвержденного состава диссертационного совета 25 человек, проголосовали «за» присуждение ученой степени – 17, «против» присуждения ученой степени – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель

диссертационного совета,

д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН

Заридзе Д.Г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

д.м.н., профессор

18 марта 2021 г.



Кадагидзе З.Г.