

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
д.м.н., профессор, академик РАН

Стилиди И.С.

«23» _____ 2023 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного учреждения

«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии

имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

о научно-практической ценности диссертационной работы Мамаевой Елизаветы Андреевны на тему «Клиническое значение экспрессии белков циклина D1, NSD2 и c-Maf в опухолевом субстрате костной плазмоцитомы у пациентов с множественной миеломой», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови.

Актуальность темы диссертационной работы и ее связь с планами соответствующих отраслей науки

Множественная миелома, протекающая с формированием костных плазмоцитом, является отдельной формой заболевания с некоторыми клинико-лабораторными особенностями течения. В настоящее время прогностическое значение костных плазмоцитом до конца не определено.

Продолжают детально изучаться патогенетические пути образования костных плазмоцитом. В частности, подробно исследуются цитогенетические aberrации и генетические мутации в опухолевых клетках костной плазмоцитомы. Значительный интерес представляет изучение влияния онкогенов *CCND1*, *NSD2* и

MAF на течение множественной миеломы, их роли в патогенезе заболевания. Активно исследуются пути дерегуляции этих онкогенов. Так, иммуногистохимический метод может быть применен для выявления экспрессии белковых продуктов онкогенов в опухолевых клетках как костного мозга, так и костной плазмцитомы.

Форма заболевания с образованием костных плазмцитом может служить моделью для изучения клональной гетерогенности множественной миеломы.

Таким образом, целесообразно детальное изучение опухолевого субстрата костной плазмцитомы: определение прогностического значения экспрессии белков-продуктов онкогенов циклина D1, NSD2 и *c-Maf* в опухолевых клетках костной плазмцитомы. Значительный интерес представляет сопоставление экспрессии белков-продуктов онкогенов в парных образцах костного мозга и костной плазмцитомы у больных множественной миеломой.

Цель представленной работы заключается в изучении особенностей клинического течения множественной миеломы, осложненной костными плазмцитомами, в зависимости от экспрессии белков циклина D1, NSD2 и *c-Maf* в опухолевом субстрате костного мозга и костной плазмцитомы.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором диссертационной работы впервые проанализирована частота выявления экспрессии белков-продуктов онкогенов циклина D1, NSD2 и *c-Maf* в субстрате костной плазмцитомы. При иммуногистохимическом исследовании парных образцов костного мозга и костной плазмцитомы больных множественной миеломой продемонстрирована высокая частота выявления клональной гетерогенности опухоли.

В рамках диссертационной работы определена группа больных с экспрессией 2-3 белков-продуктов онкогенов, которая характеризовалась наиболее агрессивным течением заболевания. Удалось продемонстрировать влияние числа и размеров костных плазмцитом на течение заболевания. Так,

показана взаимосвязь между наличием двух и более крупных костных плазмоцитом и низкими параметрами выживаемости, обнаружена корреляция с выявлением цитогенетических aberrаций высокого риска.

Практическая значимость для науки и практической медицины

Диссертационная работа имеет несомненную научную и практическую значимость. Показаны преимущества иммуногистохимического метода для определения дерегуляции белков-продуктов онкогенов циклина D1, NSD2 и c-Maf: относительная простота исследования, экономическая доступность и возможность исследования архивного материала блоков плазмоцитом. Иммуногистохимическое исследование позволило выделить группу больных с наиболее агрессивным течением заболевания, а также обнаружить высокую частоту клональной гетерогенности у больных множественной миеломой.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные в ходе диссертационного исследования результаты могут быть применены в практической деятельности гематологических стационаров и патологоанатомических отделений при диагностике и лечении пациентов с заболеваниями системы крови, а также использованы в научно-исследовательской работе.

Печатные работы

По теме диссертации опубликовано 27 работ, из них 3 в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикации результатов диссертационных исследований, 24 тезисных сообщения (19 на русском языке, 5 на английском языке).

Структура, содержание и оценка диссертационной работы

Работа изложена на 148 страницах машинописного текста. Текст работы содержит 32 таблицы, 34 рисунка. Библиография содержит 8 отечественных и 191 зарубежный источник.

Работа состоит из глав «Введения», «Обзор литературы», «Характеристика больных и методы исследования», трех глав с описанием собственных результатов, «Обсуждение», «Заключение», «Выводы», «Практические рекомендации», «Список используемых сокращений», «Список литературы» и «Приложения».

Во введении обоснована актуальность выбранной темы исследования, степень ее разработки, четко сформулированы цель и задачи, научная новизна и практическая значимость работы.

В обзоре литературы дано описание множественной миеломы, протекающей с костными плазмочитомами, патогенетических механизмов формирования костных плазмочитом и терапевтических подходов, роль онкогенов *CCND1*, *NSD2* и *MAF* и их белковых продуктов в патогенезе множественной миеломы.

В главе «Характеристика больных и методы исследования» автор дает характеристику больных, включенных в исследование, приводит подробное описание методов исследования и статистического анализа.

В главах, посвященных результатам исследования, автор представляет полученные данные. В каждой главе приводится вывод, суммирующий основные результаты работы.

В главе «Обсуждение» автор анализирует полученные результаты и сравнивает их с данными литературы.

Заключение и выводы, сформулированные автором диссертационной работы, отражают основные результаты проведенного исследования.

Недостатки по содержанию и оформлению работы

Работа заслуживает несомненной положительной оценки. Отмечена высокая научно-практическая значимость диссертационной работы для врачей клинической практики и врачей-патологоанатомов. Обоснованность и достоверность сформулированных в диссертации научных положений и выводов не вызывает сомнений. Существенных замечаний по смыслу проведенного исследования, научной новизне и выбору методических подходов нет.

Заключение

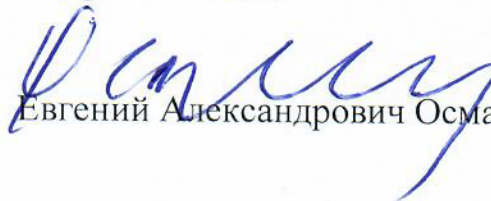
Диссертационная работа Мамаевой Елизаветы Андреевны на тему «Клиническое значение экспрессии белков циклина D1, NSD2 и c-Maf в опухолевом субстрате костной плазмцитомы у пациентов с множественной миеломой», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершенной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи - изучение опухолевого субстрата у больных множественной миеломой, осложненной костными плазмцитомами, имеющей важное значение для развития онкогематологии. Диссертационная работа является самостоятельным научным трудом, выполненном на собственном уникальном клиническом материале.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа соответствует пунктам 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (с изменениями и дополнениями в редакции от 18 марта 2023 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Мамаева Елизавета Андреевна, достойна присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.28. Гематология и переливание крови.

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на заседании отдела гематологии и трансплантации костного мозга 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
«19» октября 2013 г. протокол № 10.

Заведующий отделом гематологии и трансплантации костного мозга
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,
профессор, доктор медицинских наук


Евгений Александрович Османов

Подпись профессора, д.м.н. Е.А. Османова «заверяю»

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,
кандидат медицинских наук





Сведения об организации:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

115522, Москва, Каширское шоссе, дом 24,

+7 (499) 324-15-20, +7 (499) 324-11-14, director@ronc.ru, <https://www.ronc.ru/>