ОТЗЫВ

официального оппонента – доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой патологической анатомии с патологоанатомическим отделением Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Байкова Вадима Валентиновича на диссертационную работу Мельниковой Марии Владимировны на тему «Экспрессия транскрипционных факторов Twist1, MEF2B, c-Myc, p53 при плазмоклеточных новообразованиях и плазмобластной лимфоме», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по научным специальностям: 3.1.28. – Гематология и переливание крови (медицинские науки) и 3.3.2. – Патологическая анатомия (медицинские науки).

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

Первые описания клинических и патологоанатомических наблюдений множественной миеломы (“*mollities et fragilitas ossium*”) в научной литературе появились в середине XIX века; появление термина «множественная миелома» (О.А.Рустицкий) и описание плазматических клеток как самостоятельного типа клеток (*S. Ramon y Cajal, P.G. Unna, T. von Marschalkó*) приходится на вторую половину и конец XIX века. По мере накопления данных о природе заболевания менялись взгляды на его биологическую сущность: от представлений о болезни как опухоли из различных кроветворных клеток («плазмоцитомы», «лимфоцитомы», эритробластомы», «миелобластомы» и т.п.) до современного понимания субстрата плазмоклеточных новообразований как моноклональной пролиферации терминально дифференцировавнных В–клеток, секретирующих парапротеин. В предисловии к первой изданной в СССР

монографии по миеломной болезни (Г.А. Алексеев и Н.Е.Андреева, 1966) акад. АМН СССР И.А.Кассирский писал: «Можно без преувеличения сказать, что за последние годы изучение миеломной болезни из частного вопроса гематологии переросло в общепатологическую проблему современной лейкозологии и даже онкологии». Эта мысль, с одной стороны, отражала скачок в понимании миеломной болезни, связанный с осознанием ее как опухоли из плазматических клеток, способных продуцировать аномальный белок – «биохимическую метку злокачественности», по терминологии И.А.Кассирского, с другой – была предвидением потенциальной роли миеломной болезни как модели для изучения закономерностей опухолевой прогрессии, поиска узловых точек патогенеза и использования их в качестве мишеней таргетной терапии.

Смена научных концепций в практической деятельности находила свое отражение в модификациях и модернизации классификационных схем и систем стадирования: от первых, основанных на клинических и рентгеноанатомических симптомах, до современных, учитывающих как клинико-лабораторные и инструментальные данные, так и результаты цитогенетических и молекулярно-генетических исследований.

Нозологии, образующие группу плазмоклеточных новообразований, отличаются генетической гетерогенностью и отражают основные этапы трансформации плазматической клетки в контексте патогенеза плазмоклеточной миеломы: от моноклональной гаммапатии неопределенного значения через стадию тлеющей миеломы к симптомной множественной миеломе и в ряде случаев плазмоклеточному лейкозу. При этом как на клиническую картину и течение заболевания, так и на патоморфологическую характеристику субстрата плазмоклеточных новообразований оказывает влияние весь молекулярно-генетический ландшафт. Выживаемость больных напрямую связана с адекватным и своевременно проведенным лечением, на что, в свою очередь, влияет корректная оценка прогноза того или иного пациента. Определение прогностического значения экспрессии

транскрипционных факторов, регулирующих основные этапы патогенеза плазмоклеточных новообразований, может способствовать совершенствованию современных прогностических шкал и более точному определению групп риска больных.

Существующие диагностические алгоритмы далеко не во всех случаях позволяют провести дифференциальный диагноз плазмобластной лимфомы и плазмоклеточных новообразований с плазмобластной морфологией, в особенности экстрамедуллярных плазмоцитом. В этой связи актуальной задачей представляется поиск и определение диагностической значимости новых биомаркеров в субстрате плазмоклеточных новообразований с плазмобластной морфологией и модернизация диагностических алгоритмов и прогностических шкал.

Таким образом, автором в качестве предмета исследования была выбрана сложная и актуальная тема – изучение экспрессии транскрипционных факторов Twist1, MEF2B, c-Myc, p53 в субстрате плазмоклеточных новообразований и плазмобластной лимфомы и определение их диагностического и прогностического значения.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность полученных результатов и обоснованность выводов обеспечивается репрезентативностью выборки, логичным дизайном работы, использованием современных методов исследования и адекватных поставленным задачам методов статистической обработки материала. В работе подробно освещены все этапы исследования, они проиллюстрированы необходимым количеством рисунков и таблиц. Выводы обоснованы и логично проистекают из результатов проведенных исследований.

По теме диссертации опубликовано 5 работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки, и 2 тезисных сообщения. Основные

положения диссертации были представлены на конференциях, в том числе с международным участием.

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

Автором впервые описана экспрессия транскрипционного фактора Twist1 на разных этапах трансформации плазматической клетки при плазмоклеточных новообразованиях и определен дополнительный диагностический признак моноклональной гаммапатии неопределенного значения, учитывающий долю Twist1-позитивных плазматических клеток.

Автором впервые проведено сопоставление параметров экспрессии транскрипционных факторов Twist1 и MEF2B в субстрате плазмобластной лимфомы и плазмоцитом и представлена оценка их диагностической значимости. Полученные результаты позволили разработать дополнительный диагностический критерий плазмобластной лимфомы, учитывающий долю Twist1-позитивных опухолевых клеток, интенсивность и характер экспрессии белка Twist1.

Сопоставление показателей выживаемости больных множественной миеломой с параметрами экспрессии белков p53 и c-Myc в опухолевом субстрате позволило оценить их прогностическую значимость, что способствует более точной стратификации больных по группам риска и оптимизации терапевтической стратегии.

Значение работы для науки и практики

Автором представлена характеристика особенностей экспрессии транскрипционного фактора Twist1 на разных этапах клональной эволюции плазмоклеточных новообразований. Полученные автором достоверные различия доли Twist1-позитивных клеток в субстрате моноклональной гаммапатии неопределенного значения и плазматических клетках контрольной группы позволили определить дополнительный

диагностический признак моноклональной гаммапатии неопределенного значения, который рекомендуется использовать в сложных диагностических случаях. На основании результатов сопоставления параметров экспрессии Twist1 в субстрате плазмобластной лимфомы и солитарной плазмоцитомы автором разработан дополнительный диагностический критерий плазмобластной лимфомы, учитывающий долю Twist1-позитивных опухолевых клеток, интенсивность и характер экспрессии, который может быть использован для совершенствования диагностических алгоритмов.

Обнаруженная автором ассоциация высоких значений доли Twist1-позитивных плазматических клеток с множественной миеломой стандартного риска по IMS/IMWG 2024 и I-II гистологической стадией позволило охарактеризовать роль транскрипционного фактора в патогенезе плазмоклеточной миеломы.

Автором определено прогностическое значение высокой экспрессии белков p53 и c-Myc в субстрате множественной миеломы при иммуногистохимическом исследовании, что позволяет своевременно оценить прогноз больных и способствует оптимизации тактики ведения пациентов.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные в диссертационной работе результаты и выводы могут быть использованы для патологоанатомической диагностики моноклональной гаммапатии неопределенного значения, проведения дифференциальной диагностики плазмобластной лимфомы и солитарной плазмоцитомы, определения прогностических групп больных с множественной миеломой и оптимизации тактики лечения, а также продолжения исследовательской работы в этом направлении. Данные, полученные в ходе работы, могут служить основой для разработки практических и методических рекомендаций.

Структура и объем диссертации

Диссертация имеет логичное построение и включает следующие подразделы: введение, обзор литературы (глава 1), главу с описанием материалов и методов (глава 2), главу, содержащую клинико-лабораторную характеристику больных (глава 3), главу, представляющую собственные результаты, описание двух клинических наблюдений (глава 4), обсуждение (глава 5), заключение, выводы, практические рекомендации, два справочных приложения. Список литературы содержит 157 источников, из которых 139 опубликованы в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы в 21 таблице и 41 рисунке.

В разделе «Введение» автор представляет обоснование актуальности темы исследования, рассматривает степень её разработанности, формулирует цель и задачи исследования, раскрывает научную новизну, теоретическую и практическую значимость.

В «Обзоре литературы» приведены основные понятия, дана краткая историческая справка формирования классификационных схем плазмоклеточных новообразований и плазмобластной лимфомы, освещены проблемы дифференциальной диагностики этих нозологий, показана роль транскрипционных факторов Twist1, MEF2B, c-Myc и p53 в нормальной регуляции клеточного цикла и онкогенезе, в том числе в патогенезе плазмоклеточных новообразований.

Глава 2 посвящена описанию материалов и методов исследования, схематично отображен дизайн, представлены этапы работы, отражены методики гистологического и иммуногистохимического исследования с критериями оценки результатов, методы проведения статистического анализа.

В главе 3 представлена клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, отображены основные результаты инструментальных и лабораторных методов исследования в дебюте заболевания.

В главе 4 последовательно излагаются результаты работы. Приведены этапы анализа данных, показаны статистически достоверные различия параметров экспрессии транскрипционного фактора Twist1 в субстрате плазмоклеточных новообразований и в плазматических клетках контрольной группы, определен дополнительный диагностический признак моноклональной гаммапатии неопределенного значения. Описаны параметры экспрессии транскрипционных факторов Twist1 и MEF2B в субстрате плазмобластной лимфомы и плазмоцитом, представлено их сопоставление и оценка диагностической значимости. Разработан дополнительный диагностический критерий плазмобластной лимфомы, учитывающий долю Twist1-позитивных опухолевых клеток, интенсивность и характер экспрессии. В группе больных множественной миеломой приведено сопоставление параметров экспрессии белка Twist1 с патоморфологическими особенностями опухолевого субстрата и клинико-лабораторной характеристикой пациентов, продемонстрирована достоверная ассоциация высоких значений доли Twist1-позитивных плазматических клеток с группой стандартного риска по IMS/IMWG 2024 и I-II гистологической стадией. На основании полученных достоверных различий параметров экспрессии транскрипционных факторов p53 и c-Myc с показателями выживаемости больных множественной миеломой показана ассоциация высокой экспрессии белка p53 с низкими показателями общей выживаемости, а высокой экспрессии белка c-Myc – с низкими показателями бессобытийной выживаемости.

В «Заключении» обобщены полученные результаты, отображена научная новизна, даны практические рекомендации. Выводы обоснованы, логически следуют из полученных данных, соответствуют цели и поставленным задачам.

Хотел бы обратить внимание на важный результат работы, который можно считать в некоторой степени побочным; он не включен в выводы, поскольку задача такого рода не ставилась. Хорошо известно, что численные

показатели – доля клональных плазматических клеток (10%, 60%) – включены в критерии диагностики MGUS и вариантов множественной миеломы. Однако редко подчеркивается, что этот показатель существенно различается в зависимости от объекта исследования и метода подсчета. Диссертант показала, что, например, у пациентов с тлеющей миеломой доля плазматических клеток в мазке в 4 раза меньше, чем в трепанобиоптате а при проточной цитометрии доля плазматических клеток с аберрантным фенотипом в 10 (!) раз меньше, чем монотипических плазматических клеток в трепанобиоптате с иммуногистохимическим окрашиванием. Нами почти 20 лет назад было продемонстрировано, что оценка общего количества плазматических клеток различается даже при использовании различных методов морфологического исследования. Так, окраска азуром и эозином добавляла примерно 15% к числу клеток, подсчитанных в обзорной окраске, а использование ИГХ с антителами к CD138 – еще 15%. Таким образом, при оценке истинной доли плазматических клеток в костном мозге необходимо учитывать различия, связанные с вероятностью их попадания в аспират, что может быть связано как с наличием фиброза, так и с адгезией плазматических клеток, как нормальных, так и опухолевых, к матриксным белкам.

Недостатки по содержанию и оформлению работы

Существенных замечаний по смыслу выполненного исследования, выбору методических подходов, обоснованности положений и выводов, научной новизне и практической значимости нет. Несколько досадных неточностей привлекли внимание, но не снижают никаким образом общей безусловно положительной оценки работы. Например, вызывает удивление постоянное использование термина «симптоматическая миелома» (вторичная, как гипертензия?-ВБ), вместо термина «симптомная миелома» (миелома с клиническими и лабораторными симптомами). К сожалению, в

критерии диагностики MGUS попало отсутствие амилоидоза (это справедливо для тлеющей ММ, но не для MGUS).

В порядке дискуссии хотелось бы уточнить и обсудить следующие вопросы.

1. При диагностике плазмобластного морфологического варианта миеломы был использован критерий наличия 30% клеток с плазмобластной морфологией. Надо сказать, что по поводу доли плазмобластов, необходимой для диагностики плазмобластного варианта миеломы, консенсус до настоящего времени отсутствует. Классические (V. Rajkumar, 1999, и другие) и более поздние (R. Garrido, 2022) работы ссылаются на порог в 2%. Почему вы выбрали 30%?

2. При оценке доли плазматических (миеломных) клеток с экспрессией Twist1 при MGUS и множественной миеломе как вы убеждались, что ядра окрашиваются именно в плазматических клетках?

3. По данным литературы, между t(4;14) и экспрессией Twist1 существует причинно-следственная связь. Транслокация приводит к активации MMSET (NSD2), который, в свою очередь, активирует Twist1. T(4;14) присутствовала у 17 больных, вошедших в исследование, и ассоциации между наличием транслокации и экспрессией Twist1 не было выявлено. С чем это может быть связано?

Заключение

Диссертация Мельниковой Марии Владимировны на тему «Экспрессия транскрипционных факторов Twist1, MEF2B, c-Myc, p53 при плазмоклеточных новообразованиях и плазмобластной лимфоме», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством к.м.н. Соловьевой Майи Валерьевны и д.б.н. Ковригиной Аллы Михайловны. Работа содержит решение актуальных и важных научно-практических задач – идентификации маркеров диагностики,

дифференциальной диагностики и определения прогноза при плазмоклеточных новообразованиях.

Полученные результаты имеют практический интерес и могут быть рекомендованы для внедрения в клиническую практику.

Таким образом, по своей актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, а также объёму проведенного исследования диссертационная работа Мельниковой Марии Владимировны полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» (с изменениями и дополнениями в редакции от 16.10.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени, а её автор, Мельникова Мария Владимировна, заслуживает присуждение ученой степени кандидата наук по специальностям 3.1.28. – Гематология и переливание крови и 3.3.2. – Патологическая анатомия.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой патологической анатомии
с патологоанатомическим отделением
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова
Минздрава России, доктор медицинских наук Байков В.В.

27.04.2026

Подпись руки заверяю: Байков В.В
Ведущий документовед
Т.В. Пшеничникова
"28" 04 2026 г.

Сведения об организации:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес (юридический/фактический): 197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
Тел./факс.: 8 (812) 338 7043
e-mail: kaf.patanat@spb-gmu.ru