



«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель генерального директора по научной  
работе, директор директор института гематологии,  
иммунологии и клеточных технологий (ИГИКТ)

НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

Минздрава России,

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

Масчан А.А.

## ОТЗЫВ

Ведущей организации НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева МЗ России на диссертационную работу Смирновой Светланы Юрьевны на тему «Клональные реаранжировки генов тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов и генов Т-клеточного рецептора у пациентов с заболеваниями системы крови», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови.

### Актуальность избранной темы

Определение принадлежности клеток к опухолевому клону методом детекции реаранжировок генов иммуноглобулинов (*IG*) и Т-клеточного рецептора (*TCR*) по системе BIOMED-2 более 15 лет применяется для диагностики лимфопролиферативных и аутоиммунных заболеваний в дополнение к другим методам исследования (иммуногистохимическому, иммунофенотипированию и др.), а также для мониторинга минимальной остаточной болезни при острых лимфобластных лейкозах. При дифференциальной диагностике лимфопролиферативных и аутоиммунных заболеваний на этапе интерпретации получаемых данных нередко возникают закономерные сложности, так как формально соответствующие моноклональной лимфопролиферации результаты исследования могут наблюдаться при различных неопухолевых состояниях. Следует отметить, что однозначных рекомендаций для определения характера выявленной

моноклональной пролиферации на сегодняшний день нет. В связи с этим опыт каждой отдельной лаборатории в интерпретации результатов в случае сложной дифференциальной диагностики приобретает важное значение.

В диссертационной работе Смирновой Светланы Юрьевны рассматриваются сложные случаи интерпретации данных о клональной принадлежности популяций лимфоцитов в практике гематолога – одновременное выявление Т- и В-клеточных доминирующих клонов у одного пациента, выявление разных клонов в органах и тканях у одного пациента с лимфопролиферативным заболеванием.

В исследование включено значительное количество больных с различными гематологическими заболеваниями, как опухолевой, так и неопухолевой природы. Выводы работы статистически достоверны.

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

В работе впервые применен метод разделения популяций лимфоцитов в качестве предварительного этапа перед исследованием клонального состава Т- или В-лимфоцитов для дифференциальной диагностики опухолевой и реактивной лимфопролиферации. Кроме того, на значительной выборке больных изучен клональный состав Т- и В-лимфоцитов при ряде лимфопролиферативных и аутоиммунных заболеваний, а также у здоровых лиц.

### **Практическая значимость работы для науки и практики полученных авторами диссертации результатов**

Диссертационная работа имеет достаточную научно-практическую значимость. В работе С. Ю. Смирновой получены дополнительные данные об экспансии Т- и В-клеточных клонов у пациентов различными хроническими лимфопролиферативными и аутоиммунными заболеваниями, острым лимфобластным лейкозом и у здоровых доноров. В работе показано, что магнитная селекция отдельных популяций Т-лимфоцитов периферической крови с последующим исследованием клональности методом детекции реарранжировок генов Т-клеточного рецептора (*TCR*) помогает подтвердить или опровергнуть принадлежность лимфоцитов к опухолевой популяции, что может быть полезным при сложных для дифференциальной диагностики случаях. Полученные аспирантом данные о клональной гетерогенности опухолевых

клеток в дебюте острого лимфобластного лейкоза и смене доминирующего клона в рецидиве заболевания имеют важное значение для мониторинга минимальной остаточной болезни.

Основные научные результаты диссертации опубликованы в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, внесенных в Перечень журналов и изданий, утвержденных Высшей аттестационной комиссией.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Полученные в диссертационной работе результаты и выводы могут быть использованы в практической деятельности лабораторий, специализирующихся на молекулярно-генетической диагностике гематологических заболеваний, а также врачей гематологов, иммунологов.

Помимо практического применения, результаты диссертационного исследования могут послужить основанием для дальнейшей научной работы.

### **Структура и объем работы**

Работа построена по общепринятому плану, изложена на 145 страницах машинописного текста, содержит введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования и обсуждение, заключение, выводы, приложения, практические рекомендации и список литературы. Работа иллюстрирована достаточным количеством таблиц (17) и рисунков (20), содержит 6 таблиц приложения.

### **Печатные работы**

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, 7 из них в журналах, рекомендованных ВАК. Представленные работы в полной мере отражают основные положения диссертации и соответствуют требованиям, предъявляемым к диссертациям.

## **Недостатки по содержанию и оформлению работы**

Принципиальных замечаний по смыслу выполненного исследования и выбору методических подходов, научной новизне нет. Однако не все важные результаты и положения, содержащиеся в диссертации, нашли адекватное отражение в выводах и практических рекомендациях.

Тем не менее, представленная работа заслуживает безусловной положительной оценки.

### **Заключение**

Диссертационная работа Смирновой Светланы Юрьевны, на тему «Клональные реарранжировки генов тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов и генов Т-клеточного рецептора у пациентов с заболеваниями системы крови» представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови, является законченной, научно-квалификационной работой, в которой рассматриваются сложные случаи интерпретации данных клональности в практике гематолога – одновременное выявление Т- и В-клеточной клональности у одного пациента, выявление различных клонов продуктов в различных органах и тканях у одного пациента, исследование клональности при отсутствии признаков опухоли и приводятся соответствующие рекомендации по интерпретации полученных данных.

Все основные научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации подробно аргументированы достоверны. Автореферат и опубликованные работы в полной мере отражают основное содержание диссертации.

Таким образом, по актуальности и методическому уровню и объему исследований, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа С. Ю. Смирновой полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 года, с изменениями Постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года №335 и №784 от 02.08.2016 года «О внесении изменений в положение о присуждении ученых степеней», а её автор, Смирнова Светлана Юрьевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.2 – гематология и переливание крови.

Отзыв обсуждён и одобрен на совместном заседании лаборатории цитогенетики и молекулярной генетики и отделения онкогематологии НМИЦ ДГОИ им.Дмитрия Рогачева МЗ РФ от 15.03.2019, протокол «2019-1».

Заведующий лабораторией цитогенетики и молекулярной генетики НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России

Ольшанская Ю.В.

Адрес: 117198, Российская Федерация, г. Москва,

Ул. Саморы Машела, д.1

Тел. +7(495)287-65-70 (5402)

e-mail: yuliaolshanskaya@gmail.com

Подпись Ольшанской Юлии Вячеславовны заверяю.

Ученый секретарь  
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»  
Минздрава России,  
д.м.н., профессор



Е.А. Спиридонова