

ОТЗЫВ

официального оппонента – доктора медицинских наук, руководителя отделения клинической гематологии и иммунотерапии, заведующего кафедрой гематологии и клинической трансфузиологии ФУВ Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского» Митиной Татьяны Алексеевны на диссертационную работу Мельниковой Марии Владимировны на тему «Экспрессия транскрипционных факторов Twist1, MEF2B, c-Myc, p53 при плазмноклеточных 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

Нозологии, представленные в современных классификационных схемах, отражают основные этапы трансформации плазматической клетки в контексте патогенеза плазмноклеточных новообразований: от моноклональной гаммапатии неопределенного значения через стадию тлеющей миеломы к симптоматической множественной миеломе и в ряде случаев плазмноклеточному лейкозу. Большой интерес представляет сопоставление параметров экспрессии транскрипционных факторов-регуляторов патогенеза плазмноклеточной миеломы с морфологическими особенностями опухолевого субстрата и клиническими проявлениями заболевания.

Достижение увеличения показателей выживаемости и улучшения качества жизни больных невозможно без своевременно назначенного и полученного в необходимом объеме лечения. В то же время выбор

оптимальной тактики ведения пациента во многом зависит от точности определения прогноза больных и стратификации их по группам риска. В этой связи актуальна задача совершенствования существующих прогностических шкал посредством разработки дополнительных прогностических критериев.

Установление достоверного диагноза при проведении дифференциальной диагностики плазмноклеточных новообразований с плазмобластной морфологией, в особенности плазмоцитом, и плазмобластной лимфомы критически значимо для выбора оптимальной терапевтической стратегии. Несмотря на многообразие существующих диагностических алгоритмов, различение этих опухолей возможно далеко не во всех случаях. Все это обуславливает необходимость поиска новых маркеров для повышения точности диагностических алгоритмов плазмноклеточных новообразований и плазмобластной лимфомы.

Таким образом, диссертационная работа Мельниковой Марии Владимировны, посвященная изучению экспрессии транскрипционных факторов Twist1, MEF2B, p53, c-Myc при плазмноклеточных новообразованиях и плазмобластной лимфоме и определению их диагностического и прогностического значения, совершенствования существующих диагностических алгоритмов и систем стратификации риска на основании полученных данных, является своевременной и актуальной.

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, проиллюстрированные

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

Впервые описана экспрессия транскрипционного фактора Twist1 в субстрате моноклональной гаммапатии неопределенного значения, тлеющей миеломе, плазмоклеточном лейкозе. На основании полученных результатов сформулирован дополнительный диагностический признак моноклональной гаммапатии неопределенного значения.

Впервые описана экспрессия белка Twist1 в субстрате плазмобластной лимфомы и оценена его диагностическая значимость при дифференциальной диагностике плазмобластной лимфомы и плазмоцитом. Разработан дополнительный диагностический критерий плазмобластной лимфомы, учитывающий параметры экспрессии транскрипционного фактора Twist1.

Проведено сопоставление параметров экспрессии белка MEF2B в субстрате плазмобластной лимфомы и плазмоцитом и представлена оценка их диагностической значимости.

На основании результатов сопоставления показателей выживаемости больных множественной миеломой с параметрами экспрессии белков p53 и c-Myc в опухолевом субстрате сформулированы критерии высокой экспрессии транскрипционных факторов. Продемонстрирована достоверная ассоциация высокой экспрессии p53 при иммуногистохимическом исследовании с более низкими показателями общей выживаемости, а c-Myc – с более низкими значениями бессобытийной выживаемости.

Практическая значимость работы для науки и практики полученных автором диссертации результатов

Впервые представлена характеристика экспрессии транскрипционного фактора Twist1 на разных этапах клональной эволюции плазмоклеточных новообразований. Получены достоверные различия доли Twist1-позитивных клеток в субстрате моноклональной гаммапатии неопределенного значения и плазматических клетках контрольной группы. Определён 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.

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

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 патоморфологической диагностики моноклональной гаммапатии неопределенного значения, проведения дифференциальной диагностики плазмобластной лимфомы и солитарной плазмоцитомы, определения прогностических групп больных множественной миеломой и оптимизации тактики лечения, а также продолжения исследовательской работы в этом направлении. Данные, полученные в ходе изучения, могут служить основой для разработки практических и методических рекомендаций.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа Мельниковой М. В. изложена на 145 страницах машинописного текста, оформлена согласно предъявляемым требованиям, содержит введение, обзор литературы, главу с описанием материалов и методов, главу, содержащую клинико-лабораторную характеристику больных, главу, представляющую собственные результаты, описание двух клинических наблюдений, обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, два справочных приложения. Иллюстративный материал включает 21 таблицу и 41 рисунок, которые дополняют текстовую информацию. Список литературы содержит 157 источников, из них 18 – русскоязычные и 139 – на английском языке.

В разделе «Введение» дано обоснование актуальности темы исследования, рассмотрена степень её разработанности, сформулированы цель и задачи исследования, описаны научная новизна, теоретическая и практическая значимость.

В литературном обзоре представлены сведения о современных классификационных схемах плазмоклеточных новообразований и плазмобластной лимфомы, дана историческая справка, 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.

В разделе «Материалы и методы» отражены материалы и методы исследования, схематично отображен дизайн и этапы работы, приведены методики гистологического и иммуногистохимического исследования с критериями оценки результатов, методы проведения статистического анализа.

В главе 3 отражены основные клинические проявления и результаты инструментальных и лабораторных методов исследования пациентов, включенных в исследование, в дебюте заболевания.

В «Результатах» проведенного исследования продемонстрированы 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.

Автором представлена характеристика экспрессии транскрипционных факторов Twist1 и MEF2B в субстрате плазмобластной лимфомы и плазмоцитом. Разработан дополнительный диагностический критерий плазмобластной лимфомы, учитывающий долю Twist1-позитивных опухолевых клеток, интенсивность и характер экспрессии.

На основании результатов проведенного сопоставления параметров экспрессии белка Twist1 с патоморфологическими особенностями опухолевого субстрата и клинико-лабораторной характеристикой больных множественной миеломой обнаружена достоверная ассоциация высоких значений доли Twist1-позитивных плазматических клеток с группой стандартного риска по IMS/IMWG 2024 и I-II гистологической стадией.

Результаты, полученные после сопоставления параметров экспрессии транскрипционных факторов p53 и c-Myc с показателями выживаемости больных множественной миеломой, продемонстрировали ассоциацию высокой экспрессии белка p53 с низкими показателями общей выживаемости,

а высокой экспрессии белка с-Мус – с низкими показателями бессобытийной выживаемости.

Заключение охватывает весь объем исследования и выстраивает полученные данные в единую логическую схему. Выводы соответствуют цели и задачам.

Недостатки по содержанию и оформлению работы

Работа заслуживает положительной оценки. Существенных замечаний по смыслу выполненного исследования, выбору методических подходов, обоснованности положений и выводов, научной новизне и практической значимости нет.

Заключение

Диссертация Мельниковой Марии Владимировны на тему «Экспрессия транскрипционных факторов Twist1, MEF2B, с-Мус, p53 при плазмоклеточных новообразованиях и плазмобластной лимфоме», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решаются актуальные и важные научно-практические задачи. Основные научные положения и практические рекомендации диссертационного исследования четко аргументированы, лаконично изложены, обоснованы и достоверны, что обусловлено большим объемом проведенного исследования, применением современных методов статистической обработки материалов и анализа результатов. В связи с чем обоснованность и значимость полученных в результате исследования выводов и положений, выносимых на защиту, не вызывает сомнений.

Таким образом, представленная диссертационная работа Мельниковой Марии Владимировны по своей актуальности, объему, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении

ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» (с изменениями и дополнениями в редакции от 16 октября 2024 г.), предъявляемым к диссертациями на соискание ученой степени кандидата наук по специальностям 3.1.28. – Гематология и переливание крови и 3.3.2. – Патологическая анатомия.

Официальный оппонент:

Руководитель отделения клинической гематологии и иммунотерапии, заведующий кафедрой гематологии и клинической трансфузиологии ФУВ

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»,

доктор медицинских наук

Митина Татьяна Алексеевна

Подпись Митиной Татьяны Алексеевны заверяю:

Ученый секретарь ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»,

доктор медицинских наук, профессор

Берестень Наталья Фёдоровна

Сведения об организации:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (ГБУЗ МО МОНИКИ им.М.Ф.Владимирского)

Адрес: 129110, г.Москва, ул. Щепкина, д.61/2

Официальный сайт: <https://www.monikiweb.ru/>

Адрес электронной почты: mz_moniki_gosp@mosreg.ru

Телефон: +7 (495) 684-57-63

«09» апрель 2026 г.