

## ОТЗЫВ

Официального оппонента – доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника, 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 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», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови.

### Актуальность темы диссертационного исследования

Одним из наиболее частых симптомов множественной миеломы является поражение костных структур. Это могут быть такие изменения как очаговоподобный остеопороз или небольшие остеодеструкции, так и крупные мягкотканые образования, разрушающие корковый слой кости и выходящие за ее пределы, – костные плазмцитомы. К патогенетическим факторам, способствующим формированию плазмцитом, относят уменьшение экспрессии молекул адгезии на поверхности опухолевых клеток, усиление неоангиогенеза, способность разрушать внеклеточный матрикс и приобретение новых цитогенетических aberrаций. Наиболее изученными онкогенами, участвующими в патогенезе множественной миеломы, являются *CCND1*, *NSD2* и *MAF*. Продолжает изучаться роль этих онкогенов в формировании костных плазмцитом. Актуальным вопросом современной гематологии является влияние экспрессии белков-продуктов онкогенов циклина D1, NSD2 и c-Maf на течение и прогноз заболевания у пациентов с множественной миеломой. Однако в имеющихся исследованиях изучались

аберрантные плазматические клетки костного мозга или периферической крови. Значительный интерес представляет изучение молекулярно-биологических особенностей опухолевых клеток костной плазмоцитомы.

Таким образом, диссертационная работа Мамаевой Елизаветы Андреевны посвящена изучению актуальной проблемы – влиянию экспрессии белков-продуктов онкогенов циклина D1, NSD2 и c-Maf в опухолевом субстрате на течение заболевания у больных множественной миеломой, протекающей с костными плазмоцитомами.

### **Научная новизна основных положений, выводов и практических рекомендаций**

В результате проведенного исследования с помощью иммуногистохимического метода удалось показать высокую частоту выявления клональной гетерогенности опухоли у больных множественной миеломой. Определены признаки агрессивного течения заболевания у пациентов с множественной миеломой: экспрессия 2-3 белков продуктов онкогенов в субстрате костной плазмоцитомы, наличие 2 и более крупных костных плазмоцитом.

### **Значимость для науки и практики результатов диссертации и конкретные пути их использования**

Иммуногистохимический метод обладает рядом ценных для практического здравоохранения преимуществ: экономическая доступность, относительная простота исполнения и возможность исследования архивного материала. На основании результатов иммуногистохимического исследования биоптатов костных плазмоцитом удалось выделить группу больных множественной миеломой с агрессивным течением заболевания, которые нуждаются в ранней интенсификации лечения.

## **Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати**

По теме диссертации опубликовано 27 печатных работ, 3 из которых в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ. Основные результаты диссертации докладывались и обсуждались на научных конференциях.

## **Оценка структуры и содержания диссертации, ее завершенности в целом, замечания по оформлению**

Диссертация построена по традиционному плану, изложена на 148 страницах машинописного текста. Работа дополнена иллюстративным материалом: 33 таблицами и 34 рисунками. Список литературы содержит ссылки на 199 литературных источников, из них - 8 отечественных.

Во введении четко обоснована актуальность выбранной темы диссертационного исследования на основании существующих нерешенных клинических задач, определены цель и задачи, новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

В первой главе, посвященной обзору литературы, представлено современное состояние проблемы. Подробно изложены и проанализированы данные мировой литературы по эпидемиологии, патогенезу и терапевтическим подходам к лечению множественной миеломы, осложненной костными плазмоцитомами. Отдельные подглавы отведены анализу роли онкогенов *CCND1*, *NSD2* и *MAF* и их белковых продуктов в патогенезе множественной миеломы, методам определения дерегуляции этих онкогенов и прогностического значения экспрессии белков-продуктов онкогенов циклина D1, NSD2 и c-Maf при множественной миеломе.

Вторая глава посвящена описанию включенных в исследование пациентов и используемых методов. Приведена подробная характеристика больных, проиллюстрирован дизайн исследования. Дано подробное описание

иммуногистохимического метода, характеристика используемых антител. Обработка полученных результатов выполнена с помощью стандартных методов статистического анализа.

В главах, посвященных собственным результатам, отражены основные этапы исследования. Отдельная глава отведена клинико-лабораторным особенностям множественной миеломы, протекающей с формированием костных плазмоцитом. Доказано, что у пациентов с костными плазмоцитомами чаще диагностировали гиперкальциемию, начальные стадии заболевания и цитогенетические aberrации высокого риска. При оценке эффективности противоопухолевого лечения показано, что больные с костными плазмоцитомами с выходом мягкотканного компонента за пределы кости реже достигают очень хорошего частичного и полного ответа. Однако выполнение трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток позволяет наиболее значимо углубить ответ в этой группе больных. Показано, что наличие 2 и более крупных костных плазмоцитом является фактором неблагоприятного прогноза.

В главах, посвященных патоморфологическому и иммуногистохимическому исследованиям, определена частота экспрессии белков циклина D1, NSD2 и c-Maf в опухолевом субстрате костного мозга и костной плазмоцитомы. Эти данные сопоставлены с клиническими и лабораторно-инструментальными параметрами больных множественной миеломой. Определена группа больных с экспрессией 2-3 белков-продуктов онкогенов, характеризующаяся наиболее неблагоприятным прогнозом. В отдельной подглаве проведено сравнение результатов иммуногистохимического исследования парных образцов костного мозга и костной плазмоцитомы. Показана высокая частота выявления клональной гетерогенности множественной миеломы.

В главе, посвященной обсуждению полученных результатов, полученные данные сопоставляются с данными отечественной и зарубежной литературы. Рассматриваются различные подходы к классификации

плазмоцитом, целесообразность применения тех или иных инструментальных методик для диагностики поражений скелета и ответа на терапию костных плазмоцитом у больных множественной миеломой. Отдельное внимание уделено феномену клональной гетерогенности множественной миеломы.

Выводы соответствуют поставленным цели и задачам исследования, логичным образом вытекают из полученных результатов.

### **Обоснованность положений диссертации**

Учитывая объем проведенных исследований и длительность наблюдения за пациентами, включенными в работу, достоверность и обоснованность выводов, представленных в диссертации Мамаевой Елизаветы Андреевны, не вызывают сомнений. Основные положения диссертации отражены в 27 публикациях, представлены на научных конференциях. Автореферат полностью отражает содержание и смысл диссертационной работы. Существенных замечаний по методологии, обоснованности выводов, научной новизне и практической значимости нет. Работа заслуживает исключительно положительной оценки.

### **Заключение**

Диссертационная работа 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», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Менделеевой Ларисы Павловны, является законченным самостоятельным научным трудом. В этом исследовании решена актуальная для современной гематологии задача – выделены факторы неблагоприятного прогноза в когорте больных множественной миеломой с формированием костных плазмоцитом.

По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертационная работа «Клиническое значение экспрессии белков циклина D1, NSD2 и c-Maf в опухолевом субстрате костной плазмоцитомы у пациентов

с множественной миеломой» полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (в ред. от 18.03.2023 г.) «О порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Мамаева Елизавета Андреевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови.

Ведущий научный сотрудник, руководитель  
отделения клинической гематологии и иммунотерапии,  
заведующий кафедрой гематологии  
и клинической трансфузиологии ФУВ ГБУЗ МО  
МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, д.м.н.

Митина Т.А.

25.10.2023

**Подпись Митиной Татьяны Алексеевны заверяю:**

Ученый секретарь ГБУЗ МО МОНИКИ  
им. М. Ф. Владимирского, д.м.н., проф.

Берестень Н.Ф.



**Сведения об организации:**

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

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

Официальный сайт:

<https://www.monikiweb.ru>

Телефон: +7 (499) 684-57-63

Электронная почта

[moniki@monikiweb.ru](mailto:moniki@monikiweb.ru)