

ОТЗЫВ

официального оппонента Семочкина Сергея Вячеславовича доктора медицинских наук, заведующего группой высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга отдела лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, профессора кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ИМД ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России в диссертационный совет 21.1.025.01 на базе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России на диссертационную работу Городецкого Вадима Романовича на тему: «Лимфоидные опухоли при ревматических заболеваниях», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук, по специальностям 3.1.28. — Гематология и переливание крови и 3.1.27. — Ревматология.

Актуальность темы исследования

Современная медицина сталкивается с рядом сложных задач часто находящихся на стыке разных специальностей. Особое место в гематологии занимает изучение взаимосвязей между ревматическими заболеваниями и лимфоидными опухолями. Диссертационная работа В.Р. Городецкого представляет собой уникальное исследование области медицины, находящейся на пересечении двух специальностей – гематологии и ревматологии. Междисциплинарность делает работу не только сложной для реализации, но и крайне актуальной. Редкость сочетания лимфоидных опухолей и ревматических заболеваний, а также трудности диагностики, обусловленные полиморфизмом клинических проявлений каждой из патологий, создает серьезные диагностические вызовы для врачей и подчеркивает особую важность данной работы.

Негативный прогноз, связанный с развитием лимфоидных опухолей, обуславливают актуальность изучения лимфопролиферативных опухолей у пациентов с ревматическими заболеваниями. Понимание патогенетических

взаимосвязей между ревматическими заболеваниями и лимфоидными неоплазиями может способствовать разработке новых методов диагностики и лечения, а также улучшению качества жизни пациентов.

Решение поставленных научных задач, поставленных в диссертационной работе В.Р. Городецкого, несет несомненное теоретическое и практическое значения и несомненно является крайне актуальным.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций диссертационного исследования

В работе проанализирована большая когорта, состоящих из 395 пациентов с редким сочетанием аутоиммунного ревматического заболевания и лимфоидной опухоли. Систематизация столь большого объема данных сама по себе является значительным достижением, учитывая редкость сочетания этих заболеваний. Исследование охватывает 28-летний период наблюдения и носило ретроспективно-проспективный характер. Несмотря на наличие объективных сложностей и учитывая длительность периода необходимого для рекрутинга пациентов, автору удалось сделать научное исследование целостным и ультрасовременным. Одним из условий включения пациентов в исследование было наличие доступного биологического субстрата, необходимого для серии лабораторных исследований, которые проводились в сотрудничестве с ФГБУ «НМИЦ Гематологии» МЗ РФ и ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Следует отметить, что такая большая «специфическая» группа пациентов, сформированная на базе одного научного центра, является уникальной клинической моделью для работы в области изучения патобиологии лимфоидных опухолей в контексте ревматических заболеваний.

Новизна результатов диссертационного исследования

Научная и практическая значимость диссертационной работы Городецкого Вадима Романовича заключается в том, что впервые с

использованием современных иммунологических, генетических и молекулярных методов проведено комплексное исследование патологического субстрата лимфоидных опухолей в большой когорте пациентов с ревматическими заболеваниями. Это дало возможность автору выявить ключевые патобиологические особенности лимфоидных неоплазий и установить спектр лимфоидных опухолей, ассоциированных с ревматическими болезнями.

Детально охарактеризована крупноклеточная В-клеточная лимфома у пациентов с ревматическими заболеваниями и определены ее патобиологические черты. Установлено, что у 93% пациентов с ревматическими заболеваниями имели диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (ДВКЛ) и 7% – богатую Т-клетками/гистиоцитами крупноклеточную В-клеточную лимфому. Было выявлено, что крупноклеточная В-клеточная лимфома у пациентов с ревматическими заболеваниями имеет ряд биологических предикторов неблагоприятного прогноза, таких как более частый non-GCB подтип и наличие дополнительных копий гена *c-MYC*. В 10% случаях обнаружена ассоциация с вирусом Эпштейн-Барр.

В представленной работе впервые на молекулярном уровне продемонстрирована клональная взаимосвязь между лимфомой маргинальной зоны (ЛМЗ) и крупноклеточной В-клеточной лимфомой. Установлено, что высокий индекс пролиферативной активности в ткани ЛМЗ может быть предиктором трансформации в крупноклеточную В-клеточную лимфому.

Весьма интересным фактом оказалась столько высокая частота лейкоза из больших гранулированных лимфоцитов (ЛБГЛ) у пациентов с ревматическими заболеваниями. Автору удалось проанализировать 98 пациентов с указанным сочетанием при том, что в общей популяции данный вариант лейкоза встречается крайне редко. Это позволило автору впервые в мире всесторонне охарактеризовать этот крайне редкий вариант лимфоидной опухоли у пациентов с ревматическими заболеваниями.

Значимость для науки и практики результатов диссертационного исследования

Серийные исследования Т-клеточной клональности методом фрагментного анализа с медианой 33 мес. (диапазон, 4–165 мес.) позволило выявить феномен клонального дрейфа и в комплексе с исследованием мутаций гена *STAT3* методом секвенированием нового поколения впервые установить клональную гетерогенность Т-клеточного ЛБГЛ у пациентов с ревматическими заболеваниями. Интересные данные получены автором при анализе хронологической последовательности манифестации ЛБГЛ и ревматоидного артрита (РА). Оказалось, что у 31% пациентов ЛБГЛ манифестировал до, одновременно или в течение первого года после дебюта РА. У 69% пациентов ЛБГЛ был диагностирован позднее, более чем через год после начала РА (медиана 10 лет, диапазон 2–42 года).

Эти данные, вместе с установленной клональной гетерогенностью ЛБГЛ подтверждают доминирующую на данный момент гипотезу хронической антигенной стимуляции в патогенезе БГЛ лейкоза у большинства пациентов, но также поднимают вопрос о патогенетической роли цитотоксических лимфоцитов в развитии ревматоидного артрита.

Большое практическое значение с моей точки зрения имеет впервые установленный факт того, что у 43% пациентов с ЛБГЛ, ассоциированным с ревматическими заболеваниями, количество больших гранулированных лимфоцитов в периферической крови не превышало $0,5 \times 10^9/\text{л}$, т.е. наблюдался «алейкемический» вариант лейкоза. Использование самых современных молекулярных методов детекции опухолевых клеток (фрагментный анализ реаранжировки генов Т-клеточного рецептора и исследование мутаций в гене *STAT3* методом NGS) позволило подтвердить наличие опухолевого клона в крови и/или костном мозге и установить диагноз. Представляется чрезвычайно важным тот факт, что у 13% пациентов с Т-клеточным ЛБГЛ из-за низкой опухолевой нагрузки моноклональная пролиферация Т-лимфоцитов в

периферической крови не выявляется, но ее можно выявить на материале костного мозга (64% случаев). Более того, как впервые продемонстрировано в диссертационной работе у 4% пациентов с поликлональной реаранжировкой генов Т-клеточного рецептора, как в крови, так и в костном мозге методом NGS выявляются мутации в гене *STAT3*. Эти результаты отражены в алгоритме диагностики Т-БГЛ лейкоза, разработанным автором.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

По теме диссертационной работы опубликовано 46 печатных работ, включая 15 научных статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации и – 17 научных статей в зарубежных журналах, индексируемых в базе данных MEDLINE, Web of Science и/или Scopus и приравненных или входящих в перечень журналов, рекомендуемых ВАК. Помимо этого, результаты диссертационного исследования представлены в 5 глав отечественных и зарубежных монографий и руководств.

Оценка структуры и содержания работы

Диссертация построена по классическому плану и состоит и состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы, включающего 403 источника. Диссертация содержит 34 таблицы, 35 рисунков и три приложения.

Цель и задачи исследования четко сформулированы и обоснованы, анализ полученных результатов проведен аргументированно и корректно, результаты сопоставлены с данными литературы и детально проанализированы. Каждый вывод диссертации научно обоснован и соответствует поставленным задачам.

Приложения, имеющиеся в диссертационной работе, содержат исходные данные, что делает работу абсолютно прозрачной. Методы, которые были использованы в работе, описаны с разумной степенью подробности, являются современными, адекватны поставленной цели и достаточными для решения поставленных задач. Диссертация прекрасно иллюстрирована многочисленными ярко представленными графиками, рисунками, фотографиями и клиническими случаями.

Автореферат в полной мере отражает все основные положения диссертации. Замечаний к диссертационной работе и автореферату нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Городецкого Вадима Романовича «Лимфоидные опухоли при ревматических заболеваниях», является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена крупная научная проблема, имеющая большое практическое значение не только для гематологии и ревматологии, но и для медицины в целом. Диссертационная работа представляет собой фундаментальный оригинальный труд, демонстрирует высокий уровень научной квалификации автора, его способность к самостоятельному исследованию и критическому анализу полученных данных и заслуживает самой высокой оценки.

Масштабность когорты пациентов, анализируемой автором, внимание к деталям, а также использование самых современных методов для выявления и характеристики патобиологических особенностей лимфоидных опухолей в контексте аутоиммунных ревматических болезней делают это исследование знаковым как для гематологии, так и для ревматологии. Совокупность результатов диссертационного исследования можно рассматривать как важное научное достижение современной медицины.

Диссертационная работа Вадима Романовича Городецкого «Лимфоидные опухоли при ревматических заболеваниях» по своей актуальности, научной новизне, методическому уровню, теоретической и

практической значимости полностью соответствуют всем требованиям пункта 9-14 «Положения о присуждении ученой степени, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (в редакции от 16 октября 2024 г.), предъявляемым к докторским диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Городецкий Вадим Романович, заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.28. — Гематология и переливание крови и 3.1.27. — Ревматология.

Зав. группой высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга отдела лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ИМД ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, доктор медицинских наук (шифр 3.1.28 – гематология и переливание крови),

Семочкин С.В.

15.07.2025

Подпись Семочкина Сергея Вячеславовича заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России, к.б.н.

Жарова Е.П.

ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Юридический адрес: 249036, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Королева, 4

Фактический адрес: 125284, г. Москва, 2-ой Боткинский проезд, 3

Тел./факс: +7 (495) 945-80-20, email: mnioi@mail.ru

<https://www.mnioi.nmicr.ru>

СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ

докторе медицинских наук Семочкине Сергее Вячеславовиче по диссертации «Лимфоидные опухоли при ревматических заболеваниях», представленной Городецким Вадимом Романовичем в диссертационный совет 21.1.025.01 на базе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.28. — Гематология и переливание крови и 3.1.27. — Ревматология.

Фамилия, имя, отчество	Семочкин Сергей Вячеславович
Ученая степень, ученое звание, членство в академии	Доктор медицинских наук
Шифр и наименование специальности, по которой защищена диссертация	3.1.21. (14.00.09.) – Педиатрия 3.1.28. (14.00.29.) – Гематология и переливание крови
Наименование организации места работы	Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
Структурное подразделение и должность	Заведующий группой высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга
Адрес места работы	ЮРИДИЧЕСКИЙ: 249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д.4 ФАКТИЧЕСКИЙ: 125284, г. Москва, 2-ой Боткинский проезд, д.3
Телефон	+7 (916) 154-12-33
e-mail	s.semochkin@gmail.com

Основные публикации по профилю оппонируемой диссертации за последние 5 лет

<p>1. Успешный опыт применения венетоклакса в терапии рефрактерного первичного плазмноклеточного лейкоза. Черкашина И.В., Вернюк М.А., Семочкин С.В., Хайруллина П.С., Червонцева А.М., Смирнова Т.Ю., Косумова Х.С., Феденко А.А. Онкогематология. 2025. Т. 20. № 1. С. 80-87.</p>
<p>2. Функциональное излечение как новая концепция терапии множественной миеломы Семочкин С.В. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2025. Т. 18. № 2. С. 105-120.</p>
<p>3. Анти CD38-антитела в монотерапии у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением множественной миеломы: реальная клиническая практика и результаты клинических исследований. Ульянова М.А., Воробьев В.И., Быченкова Л.А., Семочкин С.В. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2025. Т. 18. № 2. С. 145-152.</p>

<p>4. Современная стратегия и принципы лечения больных множественной миеломой (обзор литературы). Лучинин А.С., Семенова А.А., Семочкин С.В. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2025. Т. 18. № 2. С. 153-162.</p>
<p>5. Плазмоклеточные опухоли в гематологических классификациях 2022 г.: WHO-НАЕМ5 (ВОЗ, 5-й пересмотр) и ICC (международная консенсусная классификация). Взгляд клинициста. Семочкин С.В. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2024. Т. 17. № 2. С. 94-108.</p>
<p>6. Амилоидная кардиомиопатия на фоне Т-клеточного лейкоза. Клягина К.И., Адашева Т.В., Мершина Е.А., Горулева Е.И., Семочкин С.В., Чернышева О.О., Шахрай Н.Б. Терапия. 2023. Т. 9. № 4 (66). С. 88-97.</p>
<p>7. Апластическая анемия, ассоциированная с поздним рецидивом аутоиммунного гепатита у ребенка: клинический случай. Сидорова Н.В., Семочкин С.В., Румянцев С.А. Эндокринная хирургия. 2023. Т. 17. № 4. С. 91.</p>
<p>8. Механизмы действия противоопухолевых иммуномодуляторов - от тератогенности к терапии множественной миеломы. Семочкин С.В. Гематология и трансфузиология. 2022. Т. 67. № 2. С. 240-260.</p>
<p>9. Трудности диагностики ALK-негативной анапластической крупноклеточной лимфомы, манифестировавшей с поражения кожи. Буланова Н.В., Семочкин С.В. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2022. Т. 25. № 6. С. 25-32.</p>
<p>10. Терапия рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломы, отягощенной двойной рефрактерностью (обзор литературы). Семочкин С.В. Онкогематология. 2021. Т. 16. № 3. С. 58-73</p>

Официальный оппонент:

Заведующий группой высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ИМД ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, доктор медицинских наук

Семочкин С.В.

15.07.2025

Подпись Семочкина Сергея Вячеславовича заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
к.б.н.



Жарова Е.П.