

жизни пациентов в хронической фазе (ХФ) ХМЛ с оптимальным противоопухолевым ответом с общепопуляционным показателем. Согласно результатам крупных международных исследований, 10-летняя общая выживаемость больных, получавших иматиниб в первой линии терапии, составляет 83,3%. Расширение спектра препаратов, а именно появление в клинической практике ИТК второго поколения, позволило увеличить частоту и скорость достижения глубокого молекулярного ответа (МО). Тем не менее, у 20-30% пациентов развивается резистентность к ИТК, а с удлинением сроков таргетной терапии увеличивается риск развития кумулятивной токсичности, ухудшающей качество жизни больных.

В настоящее время парадигма терапии больных ХМЛ претерпевает изменения. Становится крайне важным достижение стабильного глубокого МО, при котором возможна безопасная отмена ИТК. Однако, результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что у 40–60% развивается рецидив после отмены терапии.

Данные крупных фундаментальных исследований показали, что дисбаланс в системе цитокинов может вносить вклад в развитие резистентности к терапии и прогрессирование опухолевого процесса. Благодаря обилию межклеточных взаимодействий, цитокины принимают участие в регуляции пролиферативной активности опухолевых клеток, чувствительности к проапоптотическим сигналам и лекарственному воздействию. При солидных злокачественных новообразованиях доказано, что хроническое воспаление играет важную роль в инициации и прогрессировании опухолевого процесса. Кроме того, результаты крупных исследований свидетельствуют о том, что определение сывороточной концентрации цитокинов позволяет прогнозировать эффективность терапии, риск развития рецидива заболевания и выживаемость пациентов. Вместе с тем, влияние цитокинового дисбаланса на особенности клинического течения ХМЛ в настоящее время изучено недостаточно.

Учитывая вышеизложенное, работа Александровой Т.Н., посвященная изучению особенностей цитокинового статуса больных ХМЛ и их взаимосвязи с белками-регуляторами пролиферации, апоптоза и лекарственной устойчивости, а

также определению их прогностической значимости, является актуальной задачей современной гематологии.

Оценка новизны, достоверность и ценность полученных автором результатов.

Впервые у больных ХМЛ проведено комплексное изучение сывороточной концентрации провоспалительных, противовоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IL-18, IFN- α , VEGF-A) и уровня экспрессии на клетках костного мозга регуляторных молекул клеточного цикла (Ki-67, c-Myc, p53, каспаза 3), а также белка множественной лекарственной устойчивости (p-гликопротеина) в зависимости от фазы заболевания, длительности и эффективности терапии. Доказано, что во всех фазах заболевания (ХФ, ФА и БК) наблюдается гиперсекреция как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов, которая сохраняется на фоне многолетней терапии ИТК, в том числе, при достижении глубокого МО.

Диссертантом выявлены особенности цитокинового профиля больных ХМЛ, характерные для различных этапов заболевания. Установлено, что наиболее интенсивная продукция провоспалительных цитокинов наблюдается в дебюте заболевания. Отмечена прямая взаимосвязь между концентрацией провоспалительных цитокинов и объемом опухолевой нагрузки, а именно уровнем лейкоцитов, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и размерами селезенки.

По результатам работы доказана роль цитокинового дисбаланса за счет повышения концентрации провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-17), фактора роста VEGF-A и снижения концентрации противовоспалительного цитокина IL-10 в неудаче терапии больных ХМЛ. Впервые выявлена взаимосвязь между высокой концентрацией провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, низким уровнем экспрессии белков-регуляторов клеточного цикла p53 и c-Myc и гиперэкспрессией белка множественной лекарственной устойчивости p-гликопротеина в костном мозге больных ХМЛ, оказывающие неблагоприятное влияние на эффективность терапии ИТК.

Определены биомаркеры, прогнозирующие вероятность достижения БМО. Показано, что достижение БМО у больных ХМЛ, получающих терапию ИТК,

более вероятно при концентрации IL-1 β менее 2,5 пг/мл и IL-17 менее 2,6 пг/мл, уровне экспрессии на клетках костного мозга белка p53 более 4% и c-Myc более 6%. Установлено, что наибольшей диагностической ценностью в прогнозировании риска недостижения БМО обладают провоспалительные цитокины IL-1 β , IL-17 и регуляторные белки p53, c-Myc.

Обоснованность научных положений и выводов.

Дизайн научно-исследовательской работы разработан в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003г. № 266.

Результаты работы получены на основе общенаучных и специальных методов исследования. Степень достоверности результатов определяется достаточным объемом выборки, соответствующим статистическим расчетам (87 пациентов с орфанным заболеванием) с использованием комплекса современных лабораторных методов обследования.

Научные положения и результаты диссертации имеют высокую степень достоверности и аргументации. Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации, подтверждается применением современных методов статистической обработки и анализа данных.

Результаты диссертационной работы основаны на детальном и грамотном анализе собственного материала, проведено аргументированное обсуждение полученных данных. Выводы диссертации сформулированы в соответствии с полученными результатами и соответствуют поставленной цели и задачам; закономерно вытекают из 3 основных научных положений, защищаемых автором, имеют важное научно-практическое значение.

Значимость результатов для медицинской науки и клинической практики.

Выявленная Александровой Т.Н. взаимосвязь между цитокиновым

дисбалансом и изменением уровня экспрессии белков, регулирующих процессы пролиферации, апоптоза клеток костного мозга, а также транспорт лекарственных препаратов, способствует преумножению знаний о процессе опухолевой прогрессии при ХМЛ. Результаты проведенного исследования являются основой для разработки прогностических маркеров, позволяющих оценивать вероятность достижения БМО на терапии ИТК. Предложенный метод определения концентрации IL-1 β и IL-17 в клинической практике может способствовать раннему выявлению лиц с высоким риском неудачи терапии и позволит оптимизировать подходы к мониторингу эффективности терапии. Оценка факторов, ассоциированных с достижением глубокого МО (IL-1 β , IL-17, VEGF-A), дает возможность выявить больных ХМЛ с более высокой вероятностью наблюдения без терапии.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

На основании результатов диссертационного исследования автор рекомендует определять концентрацию провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-17 для раннего выявления лиц с высоким риском неудачи терапии, что позволит оптимизировать подходы к мониторингу эффективности терапии. Оценка динамики снижения концентрации цитокинов IL-1 β , IL-17, VEGF-A у больных ХМЛ дает возможность выявить лиц с более высокой вероятностью наблюдения без терапии.

Сформулированные авторами выводы по результатам работы обоснованы и могут быть применены в клинической практике гематологических отделений, а также в учебном процессе при подготовке студентов медицинских университетов, врачей-гематологов на этапе постдипломного образования. Результаты исследования внедрены в практическую работу отделений гематологии государственного автономного учреждения Республики Саха (Якутия) «Республиканская больница №1 – Национальный центр медицины» г. Якутска, государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница №2» г. Новосибирска и

государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Государственная областная клиническая больница» г. Новосибирска. Основные положения диссертационной работы применяются в учебном процессе со студентами, а также в образовательных программах повышения квалификации врачей системы непрерывного медицинского образования по специальности «Гематология» на кафедре терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 5 статей в научных журналах и изданиях, включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Соответствие автореферата содержанию диссертации. Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями п. 25 Положения о присуждении ученых степеней.

При изучении диссертации принципиальных замечаний не выявлено.

Заключение. Диссертационная работа Александровой Туйары Никоновны «Цитокиновый статус больных хроническим миелолейкозом в различные фазы заболевания», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.28. Гематология и переливание крови, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, содержится решение актуальной научной задачи: изучены концентрации провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных хроническим миелолейкозом в различные фазы заболевания, а также выявлена связь данных показателей с клинико-лабораторными проявлениями, выраженностью экспрессии основных регуляторных молекул и эффективностью терапии ХМЛ.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверно-

сти полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов диссертационная работа Александровой Т.Н. соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 года № 842), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.28 – гематология и переливание крови.

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на заседании кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (протокол №3 от «02» ноября 2023 года).

Заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, директор НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии, главный внештатный гематолог Министерства здравоохранения Самарской области, эксперт РАН по профилю «Гематология», проректор по научной работе, лауреат премии Правительства РФ, доктор медицинских наук, профессор, 3.1.20 –Кардиология



И.Л. Давыдкин

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 443099, Российская Федерация, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Тел.: +7 (846) 374-10-01

Электронная почта: info@samsmu.ru

Сайт: https://samsmu.ru/

