

Отзыв

на автореферат диссертации Александровой Туйары Никоновны «Цитокиновый статус больных хроническим миелолейкозом в различные фазы заболевания», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

3.1.28 – гематология и переливание крови

В диссертационной работе Александровой Туйары Никоновны у больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) в комплексе с сывороточными концентрациями широкого спектра провоспалительных и противовоспалительных цитокинов проанализирован характер экспрессии на клетках костного мозга белков Ki-67, p53, c-Мус, каспаза 3 и p-гликопротеина, регулирующих процессы пролиферации, апоптоза и транспорта лекарственных препаратов.

В последние десятилетия подходы к терапии ХМЛ претерпели кардинальные изменения благодаря внедрению в клиническую практику ингибиторов тирозинкиназ (ИТК). Эффективность ИТК не вызывает сомнений. В настоящее время показатели 10-летней общей выживаемости больных ХМЛ достигают 80%. Но вместе с тем, непрерывная таргетная терапия сопряжена с высокой частотой развития нежелательных явлений, ухудшающих качество жизни, а в ряде случаев, требующих отмены препарата. У некоторых больных оптимального ответа на терапию достичь не удастся, несмотря на расширение спектра препаратов ИТК. Различные исследования доказали, что первичная и вторичная резистентность к ИТК может быть обусловлена мутациями киназного домена химерного гена, а также рядом BCR::ABL1-независимых факторов, в том числе, влиянием факторов опухолевого микроокружения, взаимодействие с которыми происходит при участии различных цитокинов.

Исследования последних лет показали, что опосредованная цитокинами активация различных сигнальных путей, регулирующих клеточный цикл опухолевых клеток, позволяет лейкемическим стволовым клеткам выживать и персистировать даже при высокоспецифическом таргетном воздействии. Таким образом, с учетом

вышесказанного, актуальность диссертационной работы Александровой Т.Н. не вызывает сомнений.

В исследование включено 87 больных ХМЛ в различные фазы заболевания и 50 условно здоровых лиц, что достаточно для получения достоверных результатов. В представленной работе автором установлено, что у больных ХМЛ вне зависимости от фазы заболевания и проводимой терапии наблюдается гиперсекреция цитокинов, которая сохраняется даже при достижении глубокого молекулярного ответа, при котором уровень экспрессии химерного гена *BCR::ABL1* составляет $\leq 0,01\%$ по международной шкале (IS).

Практическая значимость исследования заключается в выявлении новых прогностических маркеров, которые могут дополнить методы мониторинга эффективности терапии больных ХМЛ. Автором показано, что усиление секреции провоспалительных цитокинов и ангиогенного фактора роста VEGF-A снижает вероятность достижения большого молекулярного ответа (БМО) у больных ХМЛ. По результатам диссертационной работы впервые выявлено, что интенсивность экспрессии в костном мозге белков p53, c-Myc и p-гликопротеина у пациентов с ХМЛ коррелирует с сывороточной концентрацией цитокинов. На основании анализа собственных данных, диссертантом предположено, что избыточная продукция провоспалительных цитокинов подавляет экспрессию p53 и c-Myc, а также повышает уровень p-гликопротеина, что негативно влияет на эффективность лечения. Результаты проведенного ROC-анализа показали высокую диагностическую ценность определения концентраций IL-1 β и IL-17 в прогнозировании вероятности достижения БМО, что имеет важное практическое значение. Представленные в автореферате данные логично приводят к заключению, в котором суммированы основные положения исследования. Выводы соответствуют цели и задачам, полностью отражают ключевые результаты проведенного анализа. По итогам работы сформулированы рекомендации, которые могут применяться в практическом здравоохранении и для продолжения исследовательских работ по изучению роли цитокинов в патогенезе гемобластозов. Достоверность и обоснованность выводов, представленных в диссертационной работе, не вызывает сомнений, принимая во внимание методологию, объем выполненных исследований, обработку полученных результатов современными методами статистического анализа.

Таким образом, по актуальности, уровню проведенных исследований и значимости полученных результатов диссертация Александровой Т.Н. является законченным научно-квалификационным трудом, в которой приводится решение новой научной задачи, имеющей важное значение для гематологического сообщества. Диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Александрова Т.Н. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28 – гематология и переливание крови.

Заведующая клинико-диагностическим отделением
гематологии миелопролиферативных заболеваний
ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России
доктор медицинских наук (14.01.21 – гематология
и переливание крови), профессор



Туркина Анна Григорьевна

Москва, 125167, Новый Зыковский проезд, д. 4

e-mail: director@blood.ru

тел: +7 (495) 612-21-23

Подпись д.м.н. профессора А.Г. Туркиной, заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ Гематологии»

МЗ РФ, г Москва

Кандидат медицинских наук



У.Л. Джулакян

Дата «23» ноября 2023 г.