

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**

Актуальность исследования. В современной гематологии вопросы терапии больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) остаются актуальной проблемой в связи с ежегодным ростом числа пациентов. Широкое применение ИТК позволило больным ХМЛ достигать большого молекулярного ответа (БМО), что максимально снижает риск прогрессии заболевания. Тем не менее, несмотря на значимый прогресс, у 17% больных ХМЛ в течение первых лет терапии иматинибом развивается резистентность к препарату. Расширение арсенала препаратов ИТК с различным спектром активности позволило преодолеть проблему резистентности к первой линии терапии, обусловленной точечными мутациями химерного гена *BCR::ABL1*. Однако *BCR::ABL1*-независимые механизмы резистентности к терапии, в том числе, роль клеток опухолевого микроокружения, остаются недостаточно изученными.

Роль цитокинов в канцерогенезе известна в течение многих лет. Результаты исследований, проведенных на различных когортах онкологических больных, свидетельствуют о том, что цитокины вносят вклад в инициацию, прогрессирование и метастазирование злокачественных новообразований посредством различных механизмов. Гиперпродукция провоспалительных цитокинов приводит к накоплению мутаций, активации онкогенов, тесно связанных с инициацией процесса онкогенеза.

Одним из наиболее универсальных молекулярных изменений в клетках различных новообразований являются функциональные нарушения белка p53. При солидных опухолях и некоторых неоплазиях кроветворной системы доказано, что инактивация белка p53 сопряжена с более агрессивным течением заболевания, однако при ХМЛ его роль, как и других молекул, регулирующих клеточный цикл опухолевых клеток, недостаточно изучена. Аутокринная и паракринная регуляция цитокинами сигнальных путей, участвующих в регуляции пролиферации, дифференцировки, апоптоза опухолевых клеток требует дальнейшего изучения. Принимая во внимание широкий спектр биологических

эффектов цитокинов, изучение их взаимосвязи с белками, регулирующими активность процессов пролиферации и апоптоза клеток костного мозга, является одним из перспективных направлений современной медицины. В связи с этим, актуальность диссертационного исследования Александровой Туйары Никоновны «Цитокиновый статус больных хроническим миелолейкозом в различные фазы заболевания» не вызывает сомнений.

В рамках исследования проведен анализ показателей цитокинового профиля пациентов с ХМЛ на различных сроках наблюдения. Выборка больных достаточная. Исследование носит одномоментный поперечный характер. В нем использованы следующие лабораторные методики: стандартное цитогенетическое исследование костного мозга, полимеразная цепная реакция в реальном времени, методы иммуноферментного и иммуноцитохимического анализа. Подробно описана статистическая обработка данных, использованы адекватные математические программы и методики, что подтверждает достоверность полученных результатов и сделанных на основании этого выводов.

По результатам собственного исследования показано, что наиболее высокая концентрация провоспалительных цитокинов наблюдается среди впервые диагностированных пациентов, что объяснено их участием в процессе опухолевой прогрессии. Показана двойственная роль противовоспалительного цитокина IL-10 в дебюте заболевания и при длительной лекарственной терапии.

Важными и новыми итогами работы являются выявленные автором биомаркеры, прогнозирующие вероятность неэффективности ИТК у больных ХМЛ, а именно, провоспалительные цитокины IL-1 β и IL-17, концентрация которых сопряжена с уровнем экспрессии в костном мозге белков c-Myc, p53 и p-гликопротеин. Результаты ROC-анализа показали высокое качество моделей с чувствительностью и специфичностью метода для IL-1 β равной 86,0% и 80,0%, соответственно, а для IL-17 – 94,1% и 76,7%.

По результатам работы опубликовано 8 научных трудов, которые отражают основную суть диссертационного исследования.

Автореферат выполнен в соответствии с общепринятыми требованиями, отражает основные положения диссертации. Принципиальных содержаний к автореферату нет.

Заключение. Диссертационная работа Александровой Т.Н. на тему «Цитокиновый статус больных хроническим миелолейкозом в различные фазы заболевания»,

представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является законченным трудом, выполненным на высоком методическом и научном уровне. Исходя из содержания автореферата, исследование является актуальным, имеет научную и практическую ценность. Таким образом, диссертация 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.

Доктор медицинских наук

Виноградова Ольга Юрьевна

профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный научный сотрудник отдела кооперированных исследований гематологических заболеваний у подростков и взрослых ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им.Д.Рогачева» Минздрава России, руководитель Московского городского гематологического центра (ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П.Боткина» ДЗМ).

Подпись Виноградовой Ольги Юрьевны заверяю:

Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.

Пирогова Минздрава России, к.м.н., доцент



Демина О.М.

16.11.2023

Контактные данные:

117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1,

Тел.: +7(495) 434-03-29,

+7(495) 434-14-22;

e-mail: rsmu@rsmu.ru,

сайт: www.rsmu.ru