

## **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 настоящее время в России и в мире отмечается повсеместное увеличение онкологических заболеваний. В связи с улучшением выживаемости пациентов и увеличением продолжительности жизни населения во многих странах наблюдается тенденция к росту числа больных хроническим миелолейкозом. Внедрение в клиническую практику ингибиторов тирозинкиназ кардинально изменило прогноз заболевания, позволило увеличить сроки выживаемости пациентов. Поэтому возможность прогнозирования течения заболевания, а также выявление дополнительных диагностических маркеров представляется важной научно-практической задачей. Хорошо известно, что иммунная система играет важную роль в противоопухолевом надзоре. В связи с этим, оценка роли цитокинов и регуляторных молекул клеточного цикла, апоптоза и лекарственной устойчивости, а также их взаимосвязи с особенностями клинического течения хронического миелолейкоза и эффективностью его терапии представляют безусловный интерес в плане поиска новых прогностических биомаркеров и представляют собой актуальную научно-практическую задачу.

Целью, которую поставил перед собой автор, явился комплексный анализ ряда клинических, гистологических и иммунологических показателей у больных хроническим миелолейкозом и последующая оценка их прогностической значимости. Для достижения цели было поставлено четыре задачи. Цель и задачи сформулированы корректно. Достоверность полученных результатов подтверждается тем, что исследования проведены

на достаточном количестве больных и здоровых доноров, с привлечением современных иммунологических методов и адекватных методов статистической обработки. Научные положения и выводы обоснованы результатами исследования. Выводы автора корректны и полностью отражают полученные результаты. По теме диссертации опубликованы 8 научных работ, в том числе, 5 статей в научных журналах и изданиях, включённых в перечень цитируемых известными базами данных.

Автором определены наиболее информативные показатели цитокинового профиля и регуляторных молекул клеточного цикла, апоптоза и лекарственной устойчивости, что позволило уточнить и детализировать представления о роли нарушений иммунорегуляции в патогенезе хронического миелолейкоза. Впервые выявлено, что гиперпродукция провоспалительных и противовоспалительных цитокинов наблюдается у всех больных, независимо от фазы заболевания, проводимой терапии и её результатов. Несомненную новизну представляют данные о том, что более высокие концентрации провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-17, VEGF-A наблюдается у больных, не достигших выраженного молекулярного ответа на лечение, что коррелирует с объёмом опухолевой нагрузки; достижение большого молекулярного ответа более вероятно при концентрации IL-1 $\beta$  менее 2,5 пг/мл и IL-17 менее 2,6 пг/мл; для больных в хронической фазе, не получивших большого молекулярного ответа, характерны более низкий уровень белка p53, онкопротеина c-Myc в костном мозге, а также более высокий уровень эффекторной каспазы-3 и р-гликопротеина; низкий уровень p53 и c-Myc и высокие значения каспазы-3 ассоциированы с повышением концентрации провоспалительных цитокинов и низкой эффективностью терапии больных хроническим миелолейкозом.

Теоретическая значимость настоящего исследования заключается в изучении влияния цитокинов на клиническое течение хронического миелолейкоза и эффективность его терапии. Данная работа расширяет понимание роли опухолевого микроокружения в прогрессии заболевания и

эффективность противоопухолевой терапии. Результаты работы успешно внедрены в учебный процесс на кафедре терапии, гематологии и трансфузиологии Новосибирского государственного медицинского университета и практику гематологических отделений больниц Новосибирска и Якутска. Результаты проведенного исследования являются основой для разработки прогностических маркёров для оценки вероятности достижения большого молекулярного ответа на терапию ингибиторами тирозинкиназ.

**Заключение.** Диссертация Александровой Т. Н. «Цитокиновый статус больных хроническим миелолейкозом в различные фазы заболевания» является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научно-практическая задача: проведена оценка прогностической значимости комплекса клинических, гистологических и иммунологических показателей в качестве предикторов эффективности терапии хронического миелолейкоза. Работа отвечает требованиям п. 7 "Положения о порядке присуждения ученых степеней", а её автор заслуживает присвоения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28 – гематология и переливание крови.

Заведующий кафедрой иммунологии и аллергологии  
ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, главный аллерголог-иммунолог  
Департамента здравоохранения администрации  
Томской области, д-р мед. наук (14.03.09.-клиническая  
иммунология, аллергология), профессор,  
Климов Владимир Васильевич

 Климов В.В.

Ассистент кафедры иммунологии и аллергологии  
ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России,  
канд. мед. наук,  
Кухарев Ярослав Викторович



  
**ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ**  
Ученый секретарь  
М.В. Терехова  
20 25