

## 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**

Современные принципы терапии больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) основаны на постоянном воздействии на клон Ph-позитивных опухолевых клеток путем ежедневного длительного приема ингибиторов тирозинкиназ (ИТК). Многолетняя терапия ИТК ассоциирована с высокой частотой кумулятивной токсичности, ухудшающей качество жизни пациентов. В связи с этим, в настоящее время активно проводятся исследования, направленные на изучение возможностей наблюдения без терапии, что особо актуально в условиях увеличения продолжительности жизни больных ХМЛ и многолетнего применения дорогостоящих лекарственных средств. Однако, оптимальные критерии безопасной отмены терапии ИТК не сформулированы, поскольку ИТК не способны полностью элиминировать минимальную остаточную болезнь при ХМЛ, а методы ее мониторинга не разработаны. Результаты фундаментальных исследований в области онкологии свидетельствуют о том, что опухолевые клетки-предшественники путем ремоделирования костномозговой ниши поддерживают собственную выживаемость, активируясь и вступая в цикл пролиферации при отмене таргетного воздействия. Усиление синтеза провоспалительных цитокинов многократно повышает пролиферативный потенциал опухолевых клеток за счет воздействия на сигнальные пути, регулирующие экспрессию различных транскрипционных факторов.

В связи с этим, диссертационное исследование Александровой Т.Н. является актуальным как с точки зрения теоретического изучения факторов, влияющих на эффективность терапии, так и для применения в клинической практике.

В диссертационном исследовании показано, что для больных ХМЛ характерен цитокиновый дисбаланс, который зависит от фазы заболевания, длительности применения ИТК и эффективности терапии. Важным результатом работы является доказательство гиперпродукции цитокинов у больных ХМЛ даже при достижении глубокого молекулярного ответа (МО). Полученные данные подтверждают, что клетки опухолевого микроокружения являются важным источником цитокинов, которые создают благоприятные условия для персистирования лейкоэмических стволовых клеток, рефрактерных к таргетному воздействию.

Установлено, что наиболее высокая концентрация провоспалительных цитокинов наблюдается среди впервые диагностированных пациентов с ХМЛ. Наиболее интенсивная продукция была характерна для IL-17 – провоспалительного цитокина, способствующего мобилизации миелоидных клеток-предшественников. Кроме того, в работе впервые описано важное клинко-прогностическое значение данного цитокина, позволяющее прогнозировать эффективность терапии. Установлена взаимосвязь между показателями цитокинового профиля и клинко-лабораторными проявлениями ХМЛ. Показано, что в наибольшей степени на концентрацию цитокинов оказывают влияние уровень лейкоцитов, лактатдегидрогеназы и наличие спленомегалии, характеризующие объем опухолевой нагрузки.

Важным результатом работы является выявление предикторов неэффективности терапии ИТК у больных ХМЛ, а именно, высокой концентрации IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-17, VEGF-A, низкой концентрации IL-10 в сыворотке крови, а также инактивации белков p53, c-Myc и гиперэкспрессии p-гликопротеина в костном мозге. Грамотный анализ собственных данных позволил установить, что наибольшей диагностической ценностью в прогнозировании риска недостижения БМО обладают провоспалительные цитокины IL- $\beta$  и

IL-17, концентрация которых коррелирует с уровнем экспрессии в костном мозге белков-регуляторов клеточного цикла.

Несомненную практическую значимость работы определяет выявленное и предлагаемое автором использование порогового значения концентраций провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  (<2,5 пг/мл) и IL-17 (<2,6 пг/мл) для оценки риска неблагоприятного течения ХМЛ.

Результаты диссертационного исследования внедрены в практику гематологических отделений ГБУЗ НСО Городской больницы №2, Новосибирской областной клинической больницы и ГБУ РСЯ Республиканской больницы №1 Национального центра медицины г. Якутска, а также в учебный процесс кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ НГМУ Минздрава России.

Автореферат построен логично, написан хорошим литературным языком. Объем выборки является достаточным для получения статистически значимых результатов. Анализ собственного материала проведен с помощью современных методов статистической обработки, что позволило автору аргументированно сформулировать основные положения, выводы и практические рекомендации.

### Заключение

По актуальности, методическому уровню, объему исследований, значимости полученных результатов диссертационная работа Александровой Т.Н. на тему «Цитокиновый статус больных хроническим миелолейкозом в различные фазы заболевания», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями от 21.04.16 г. №335 и от 01.10.2018 №1168), 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.

Руководитель научных исследований  
Федерального государственного бюджетного  
учреждения «Российский научно-исследовательский  
институт гематологии и трансфузиологии Федерального  
медико-биологического агентства»,  
заслуженный деятель науки РФ,  
доктор медицинских наук, профессор

24.11.2023

Бессмельцев Станислав Семенович

г. Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16  
Телефон: +7 (812) 309-79-81 доб. 102  
e-mail: bloodscience@mail.ru

Подпись Бессмельцева Станислава Семеновича заверяю:  
Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного  
учреждения «Российский научно-исследовательский  
институт гематологии и трансфузиологии Федерального  
медико-биологического агентства»,  
доктор медицинских наук

Павлова И.Е.