

Отзыв

доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника, заведующего отделением клинической гематологии и иммунотерапии государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского» Татьяны Алексеевны Митиной 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

Цитокины являются биологически активными веществами, регулирующими множество функций организма человека, таких как воспалительные процессы, иммунный ответ, гемопоэз, ангиогенез, апоптоз и многие другие. Они являются неотъемлемой частью нормального кроветворения, а также ключевым звеном, связующим кроветворную, иммунную системы и опухоль. Цитокины играют важную роль в прогрессировании опухолевого процесса за счет большого количества межклеточных связей, поэтому особенности их секреции при различных новообразованиях привлекают внимание многих исследовательских групп. В представленной работе подробно проанализированы особенности маркеров цитокинового профиля больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) во взаимосвязи с клиническими проявлениями заболевания, проводимой терапией и ее эффективностью.

Анализ данных современной литературы свидетельствует о том, что большинство фундаментальных исследований посвящено изучению роли цитокинов в механизмах канцерогенеза при солидных неоплазиях. Доказано, что развитию некоторых злокачественных новообразований часто предшествует хроническое воспаление, которое

создает благоприятные условия для опухолевой трансформации и формирует специфическое микроокружение, способствующее выживаемости опухолевых клеток. Активно изучаются возможности таргетного воздействия на воспалительный процесс путем включения моноклональных антител к провоспалительным цитокинам в схемы противоопухолевой терапии. Тем не менее, клинико-прогностическое значение цитокинов в группах больных гемобластозами неоднозначно, что обосновывает актуальность и целесообразность проведения настоящего исследования.

В рамках диссертационной работы на выборке больных ХМЛ (n=87) проанализированы сывороточные концентрации цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IL-18, IFN- α и VEGF-A) и уровень экспрессии в костном мозге белков, регулирующих пролиферацию (Ki-67, С-мус), апоптоз (каспаза 3, p53) клеток и множественную лекарственную устойчивость (p-гликопротеин). В исследование включено достаточное количество пациентов для получения статистически значимых результатов, имеется группа контроля. Статистический анализ проведен с использованием классических методов описательной статистики, регрессионного и ROC-анализа.

Научная новизна диссертации не вызывает сомнений. В работе впервые выявлена корреляция сывороточной концентрации некоторых цитокинов, а именно, IL-1 β и IL-17 с экспрессией в костном мозге онкопротеинов p53 и С-мус, а также p-гликопротеина, что способствует расширению понимания патогенетической роли цитокинов в прогрессировании лейкоза и развитии резистентности к терапии. По результатам настоящего исследования доказано, что изменение содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови может являться чувствительным предиктором ответа на ингибиторы тирозинкиназ (ИТК). Важным аспектом работы является оценка особенностей цитокинового профиля больных ХМЛ с глубоким молекулярным ответом, поскольку в настоящее время вопросы безопасной отмены ИТК активно изучаются. Автором показано, что при достижении глубокого МО у больных ХМЛ концентрации IL-

17, IL-1 β и VEGF-A достоверно снижаются до значений сопоставимых со здоровой популяцией. Полученные данные могут стать основой для проведения дальнейших исследований по изучению роли опухолевого микроокружения в эрадикации минимальной остаточной болезни.

На основании выполненной работы автором показана потенциальная предиктивная ценность провоспалительных цитокинов в оценке вероятности достижения большого молекулярного ответа, что может применяться в рутинной клинической практике для оптимизации подходов к мониторингу эффективности терапии.

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 5 в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных исследований. Основные положения диссертационной работы представлены в материалах и докладах на российских и международных научных конференциях.

Выводы соответствуют цели и задачам работы, полностью отражают ключевые результаты проведенного анализа. Рекомендации, сформулированные на основании грамотного анализа собственных данных, могут быть использованы в практическом здравоохранении. Материалы автореферата изложены в соответствии с общепринятыми требованиями. Принципиальных замечаний по автореферату нет.

Заключение

Диссертационная работа Александровой Туйары Никоновны на тему «Цитокиновый статус больных хроническим миелолейкозом в различные фазы заболевания», является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача – изучены особенности цитокинового профиля больных ХМЛ в различные фазы заболевания, установлена связь данных показателей с клинико-лабораторными проявлениями заболевания, выраженностью экспрессии основных регуляторных молекул и эффективностью его терапии. Диссертационная работа

полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями и дополнениями в редакции от 18 марта 2023 года), 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.

Ведущий научный сотрудник,
заведующий отделением клинической
гематологии и иммунотерапии
государственного бюджетного учреждения
здравоохранения Московской области
«Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М.Ф. Владимирского», д.м.н.



Т.А.Митина

Подпись д.м.н. Митиной Т.А. заверяю

20.11.2023

Ученый секретарь

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

д.м.н., профессор



Н.Ф. Берестень

Контактные данные: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»

129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

Тел.+ 7(495)681-35-09, сайт института www.monikiweb.ru