

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, заведующей отделением стандартизации методов лечения гематологических заболеваний Федерального государственного бюджетного учреждения "Национальный медицинский исследовательский центр гематологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации Меликян Аннаит Левоновны о научно-практической значимости диссертационной работы Савриловой Алсу Мухарямовны, на тему «Особенности течения Ph-негативных миелопролиферативных новообразований с различными генетическими маркерами», представленной в диссертационный совет 68.1.007.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови

### Обоснование актуальности исследования

Изучение природы возникновения Ph-негативных миелопролиферативных новообразований (МПН) в последние годы является одной из актуальных тем. Исследователями активно проводился поиск тех молекулярных аномалий, которые могли привести к развитию данной патологии. Несмотря на то, что первоначальная мутация, приводящая к малигнизации кроветворной клетки не установлена, удалось выявить основные молекулярно-генетические механизмы развития заболевания. Обнаружены основные драйверные мутации — это мутации в гене янус-киназы *JAK2*, в гене рецептора тромбопоэтина *MPL* и мутации в 9-м экзоне гена *CALR*, доказывающие клональный характер Ph-негативных МПН. В настоящее время многими исследователями ведется активное изучение влияния молекулярного статуса на развитие заболевания, течение болезни, а также влияние на прогноз. Дискутирует остался вопрос влияния аллельной нагрузки гена *JAK2V617F*, а также ее динамика на фоне терапии. Практически не изучена частота встречаемости основных драйверных мутаций в регионах РФ. Были выявлены мутации генов эпигенетической регуляции, таких как *EZH2*, *ASXL1* и т.д., хотя

Таких образом, все вышеизложенное, свидетельствует об актуальности диссертационной работы, посвященной изучению особенностей течения Ph-негативных МПН и результатов терапии у больных с различными генетическими нарушениями.

### **Научная новизна**

В данной диссертационной работе выполнено исследование молекулярно-генетического статуса пациентов с Ph-негативными МПН в Республике Татарстан, оценены особенности течения заболевания в зависимости от мутационного статуса. Проведен анализ отличия результатов терапии в зависимости от применяемых препаратов. Доказано достоверное снижение аллельной нагрузки мутантного гена *JAK2V617F* при применении интерферона-альфа.

### **Ценность для науки и практики**

Полученные результаты исследования имеют как научное, так и важное практическое значение. Тактика лечения должна быть построена с учетом молекулярно-генетической характеристики заболевания.

При выборе терапии, все же следует учитывать то, что применение интерферона-альфа снижает аллельную нагрузку мутантного гена *JAK2V617F*, что, вероятно, оказывает модифицирующее влияние на течение МПН.

Предложенный Савриловой А.М. алгоритм диагностики поможет реализовать индивидуализированный подход к терапии пациентов с Ph-негативными МПН.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Представленная диссертационная работа полностью соответствует требованиям по специальности 3.1.28 - Гематология и переливание крови. Детальное ознакомление с текстом диссертации дает основание утверждать, что работа выполнена с учетом поставленных целей и задач. Достаточный объем

исследования и статистическая обработка полученного материала позволили сформулировать обоснованные выводы. На основе полученных результатов сформированы практические рекомендации. По данной теме опубликовано 8 научных статей, в том числе в изданиях рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов диссертационных исследований.

Содержание автореферата и печатных работ соответствует диссертации

#### **Оценка содержания диссертации, ее оформления и завершенности.**

Диссертация построена в традиционном стиле, изложена на русском языке и включает в себя: введение, обзор литературы, материалы и методы исследований, главу собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Всего 122 страницы печатного текста, представлено 37 таблиц и 18 рисунков, отражающих результаты работы. Список использованной литературы включает 129 отечественных и зарубежных источников. Наличие клинических наблюдений показывает возможность и значимость изучаемой технологии.

Введение в достаточной степени отражает актуальность проведенного исследования. Цели и задачи сформулированы чётко. Описаны научная новизна, практическая значимость, методы диссертационного исследования, основные положения, выносимые на защиту, а также объем и структура работы.

Обзору литературы посвящена первая глава, где представлен подробный анализ имеющихся литературных данных по Ph-негативным МПН. Содержатся сведения об эпидемиологии, патогенезе анализируемой нозологии, а также данные о современных подходах к лечению. Обсуждение литературы направлено на выявление нерешенных вопросов, обосновывающих актуальность данной работы.

Вторая глава представляет собой описание материалов и методов исследования, указана характеристика исследуемых групп, а также применяемые современные методики обследования.

Анализ полученных данных описан в третьей главе. Проведен анализ клинико-гематологических характеристик 128 пациентов, включенных в исследование. У всех диагноз установлен согласно ВОЗ классификации 2017 года. В диссертационной работе представлены не только особенности клинического течения Ph-негативных МПН в зависимости от мутационного статуса и наличия эпигенетических мутаций. Для достижения цели работы, докторант справедливо расширяет объем многофакторного исследования включая сравнительные результаты гендерно-возрастных, клинико-лабораторных, молекулярно-генетических и цитогенетических характеристик пациентов с Ph-негативными МПН. Анализ полученных данных показал отсутствие гендерно-возрастных различий у пациентов с различными драйверными мутациями.

Впервые в России представлены данные о развитии тромботических осложнений при эссенциальной тромбоцитемии и истинной полицитемией в различных группах риска тромбозов при проспективном наблюдении за пациентами.

Терапия препаратом гидроксикарбамид не влияла на уровень аллельной нагрузки мутантного гена *JAK2V617F*, в отличии от терапия интерфероном-альфа, которая позволяет достоверно снизить ее уровень.

Полученные данные позволяют тщательно прогнозировать течение заболевания и оценивать риски. Как и ожидалось наиболее часто встречаемой мутацией при Ph-негативных МПН оказалась *JAK2V617F*, редкой – *MPL*. *CALR* заняла промежуточное положение, что совпадает с данными литературы. Сочетание соматических и эпигенетических мутаций, выявленных в рамках проведенного исследования показывает их негативное влияние течения заболевания. Наибольший интерес представляет исследование частоты встречаемости *JAK2*, *MPL*, *CALR* мутаций, а также изучение динамики аллельной нагрузки гена *JAK2V617F* в процессе терапии у пациентов Республики Татарстан в сравнении с группой исторического контроля пациентов Ph-негативными МПН Санкт-Петербурга. Частота выявления

мутаций в генах *CALR* и *MPL* в когортах пациентов с Ph-негативными МПН из Татарстана и Санкт-Петербурга была сопоставимой, каких-либо статистически значимых различий выявлено не было. А вот встречаемость драйверной мутации *JAK2V617F* среди пациентов Татарстана по сравнению с когортой из Санкт-Петербурга была достоверно выше ( $p=0,007$ ). По мнению автора это связано с национальными особенностями, например с носительством гаплотипа *JAK2 46/1*, или с влиянием вредных производственных факторов, что требует продолжение дальнейших научных исследований.

В заключении диссертации автор приводит обсуждение полученных результатов, сопоставляет их с подобными исследованиями, проводимыми как в России, так и за рубежом. Полученные в итоге результаты работы обобщены и представлены в виде четырех выводов и двух практических рекомендаций. Выводы соответствуют поставленным задачам, практические рекомендации являются логическим завершением данной работы.

Принципиальных замечаний к содержанию работы нет. При общей положительной оценке имеются отдельные опечатки и стилистические неточности.

В качестве дискуссии хотелось бы узнать мнение автора о принципах назначения терапии препаратами ИФН-альфа-2b и гидроксикарбамида в возрастной группе пациентов.

### **Заключение**

Диссертационное исследование Савриловой Алсу Мухарямовны на тему «Особенности течения Ph-негативных миелопролиферативных новообразований с различными генетическими маркерами», выполненное под научным руководством доктора медицинских наук Виноградовой Ольги Юрьевны и доктора биологических наук Мартынкевич Ирины Степановны и представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченным научно-квалификационным трудом, в котором решена

актуальная задача по персонализации терапии и стратификации риска больных Ph-негативными миелопролиферативными новообразованиями на основании изучения и оценки клинических и генетических характеристик. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертация соответствует требованиям п. 9 « Положения о присуждении ученых степеней» Постановления Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. ( с изменениями в редакции Постановления Правительства РФ №335 от 21.04.2016 года №748 от 02.08.2016, №650 от 29.05.2017, №1024 от 28.08.2017, №168 от 01.10.2018), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови.

**Официальный оппонент:**

Заведующий отделением стандартизации методов лечения гематологических заболеваний Федерального государственного бюджетного учреждения "Национальный медицинский исследовательский центр гематологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук (14.00.29 - Гематология и переливание крови), врач-гематолог

А.Л. Меликян

Почтовый адрес: 125167, г. Москва, Новый Зыковский проезд, дом 4.

Телефон: +7(495) 612-13-31; +7(903)1169867

E-mail: [anoblood@mail.ru](mailto:anoblood@mail.ru).

Подпись доктора медицинских наук

А.Л. Меликян подтверждаю,

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ гематологии»

Минздрава России, к.м.н.

Дата «27» декабря 2022 года

Джулакян У. Л.

