

## ОТЗЫВ

официального оппонента, кандидата медицинских наук ((14.01.21.) - гематология и переливание крови), доцента, руководителя отдела онкологии, гематологии и трансплантологии для подростков и взрослых научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Морозовой Елены Владиславовны о докторской диссертации работы Савриловой Алсу Мухаряновны, на тему «Особенности течения Ph-негативных миелопролиферативных новообразований с различными генетическими маркерами», представленной в докторский совет ДС 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**

Миелопролиферативные заболевания (МПЗ) представляют собой группу клональных заболеваний, возникающих на уровне гемопоэтической стволовой клетки, и характеризующихся пролиферацией одной или более клеточных линий миелопоэза в костном мозге с признаками сохранения терминальной дифференцировки и изменением в гемограмме. Выявление мутаций в генах *JAK2*, *MPL*, *CALR* свидетельствует о клональном характере заболевания, имеют важное диагностическое значение и помогают в дифференциальной диагностике ИП, ЭТ, ПМФ и ряда других миелоидных неоплазий, а также вторичных эритроцитозов и тромбоцитозов. Наряду с этим активно изучают значимость данных мутаций для прогноза заболевания при МПЗ. Несмотря на ряд проведенных исследований, не представляется возможным сделать однозначное заключение в отношении прогностической значимости аллельной нагрузки *JAK2V617F* при ИП, ЭТ, ПМФ. Особый интерес вызывают возможные отличия молекулярно-генетических характеристик Ph-негативных МПН в различных регионах. Также не до конца изучено влияние на динамику и прогноз по заболеванию аллельной нагрузки гена *JAK2V617F*. В связи с этим

изучение особенностей течения Ph-негативных МПН и результатов терапии у больных с различными генетическими нарушениями обосновывают актуальность данного исследования.

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

**Основная цель работы** - Определение частоты встречаемости и влияния драйверных мутаций генов *JAK2V617F*, *MPL*, *CALR* и генов эпигенетической регуляции *EZH2*, *ASXL1* на особенности течения, прогноз и результаты терапии у пациентов с Ph-негативными миелопролиферативными новообразованиями. В работе использованы современные методы диагностики. Репрезентативный объем исследования и статистическая обработка полученного материала позволили получить обоснованные выводы. Положения, выносимые на защиту, логично вытекают из результатов исследования. Выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам. Практические рекомендации обоснованы и выполнимы. Автореферат содержит все основные данные диссертационной работы, отражает этапы, дизайн работы, положения, результаты, а также выводы и практические рекомендации.

По данной теме опубликовано 8 научных статей, в том числе в изданиях рекомендуемых, экспертным советом ВАК. Основные положения исследования доложены и обсуждены на Всероссийских и региональных научно-практических конференциях.

Большой материал, обработанный с помощью современных методик статистического анализа, позволяет считать результаты исследования Савриловой А.М. научно-обоснованными и достоверными.

### **Новизна полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научная новизна исследования заключается в получении данных о зависимости клинико-гематологических характеристик от молекулярно-генетического статуса пациентов с Ph-негативными миелопролиферативными новообразованиями и результатов терапии пациентов с Ph-негативными МПН с

различными генетическими маркерами. Доказаны результаты, свидетельствующие о преимуществе терапии интерфероном-альфа при сравнении с терапией гидроксикарбамидом для снижения аллельной нагрузки мутантного гена *JAK2V617F*. Впервые выполнено молекулярно-генетического статуса Ph-негативных миелопролиферативных новообразований, в отдельном регионе РФ (в частности в Республике Татарстан).

#### **Значимость полученных результатов для науки и практики.**

Результаты исследования имеют большое практическое значение в реальной клинической практике. Основываясь на полученных результатах, при решении вопроса о риск-адаптированной терапии пациентов с Ph-негативными миелопролиферативными новообразованиями, необходимо учитывать мутационный статус пациента. У молодых пациентов с мутацией в гене *JAK2V617F*, при выборе терапии, назначать интерферон альфа, как препарат, достоверно снижающий аллельную нагрузку гена *JAK2*. Предложенный подход, на основе комплексного исследования драйверных и эпигенетических мутаций будет способствовать персонализации терапии данной группы пациентов.

Результаты исследования внедрены в практику работы гематологических отделений Государственного автономного учреждения здравоохранения «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан и Государственного автономного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница №16» Министерства здравоохранения Республики Татарстан.

#### **Связь работы с планом соответствующих отраслей науки**

Диссертационная работа «Особенности течения Ph-негативных миелопролиферативных новообразований с различными генетическими маркерами» по формально-сущностному наполнению полностью соответствует паспорту научной специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови.

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

Диссертация изложена на русском языке, на 122 страницах машинописного текста, иллюстрирована 37 таблицами и 18 рисунками.

Включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследований, главу собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Библиографический список включает 129 отечественных и зарубежных источников. Диссертация написана хорошим литературным языком, достоверность полученных данных и их статистическая обработка не вызывают сомнений.

Во введении обосновывается актуальность проведенного исследования, представленные задачи соответствуют целям, описаны методология, новизна, основные положения работы.

Первая глава посвящена анализу имеющихся литературных данных по Ph-негативным миелопролиферативным новообразованиям. Указываются сведения об эпидемиологии, патогенезе, диагностике и современным подходам к лечению Ph-негативных МПН согласно российским и международным рекомендациям.

Во второй главе представлены материалы и методы исследования, характеристика исследуемых групп, современные методики обследования. Третья глава посвящена анализу, полученных данных. Представлена клинико-гематологическая характеристика 128 пациентов; оценена частоты встречаемости драйверных мутаций (*JAK2*, *MPL*, *CALR*) при различных нозологических формах Ph-негативных миелопролиферативных новообразований; показаны особенности клинической картины заболевания в зависимости от мутационного статуса и наличия эпигенетических мутаций; проведена оценка эффективности терапии в зависимости от исходных клинико-гематологических показателей и молекулярно-генетического фенотипа; изучена динамика аллельной нагрузки гена *JAK2V617F* в процессе терапии Ph-негативных МПН. Впервые в РФ проанализирована частота встречаемости соматических и эпигенетических мутаций у пациентов Республики Татарстан. Выявлены различия в показателях гемограммы (уровень тромбоцитов и эритроцитов) у пациентов с мутацией гена *JAK2V617F* (относительно более низкий) по сравнению с больными с другими мутациями. Также обнаружено

снижение показателей ОВ у пациентов с тройным негативным статусом, что соответствует с российскими и международными данным. Выявлено достоверное снижение аллельной нагрузки мутантного гена *JAK2V617F* при терапии интерфероном-альфа в сравнении с терапией препаратом гидроксикарбамидом. Этот факт имеет важное значение, так как достижение полного молекулярного ответа является основанием клиницисту для принятия решения о перерывах и возможной остановки терапии на разных этапах. Эти данные свидетельствуют о том, что автор диссертации имеет большой клинический опыт и понимание важности персонализации ведения больных с Ph-негативным миелопролиферативным новообразованием.

Заключение представляет собой обобщение собственных данных и сопоставление их с результатами Российских и зарубежных исследований. Выводы соответствуют поставленным задачам, практические рекомендации сформулированы конкретно и могут использоваться в практическом здравоохранении.

### **Замечания и вопросы по диссертационной работе**

Принципиальных замечаний к содержанию работы нет. Имеются отдельные опечатки и стилистические неточности, не влияющие на ее положительную оценку.

### **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 завершенной научно-квалификационной работой, в которой рассматриваются новые подходы диагностики и персонифицированного лечения пациентов Ph-негативными миелопролиферативными

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 завершенной научно-квалификационной работой, в которой рассматриваются новые подходы диагностики и персонифицированного лечения пациентов 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:**

руководитель отдела онкологии, гематологии  
и трансплантологии для подростков и взрослых  
научно-исследовательского института детской онкологии,  
гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой  
Федерального государственного бюджетного учреждения  
высшего образования «Первый Санкт-Петербургский  
государственный медицинский университет  
им. академика И.П. Павлова» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации,  
кандидат медицинских наук (3.1.28.  
Гематология и переливание крови),

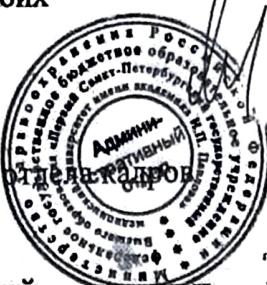
доцент

Е.В. Морозова

Согласна на обработку моих  
персональных данных

Е.В. Морозова

Заместитель начальника отдела кадров



Научно-исследовательский институт детской онкологии,  
гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Федерального  
государственного бюджетного учреждения высшего образования  
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский  
университет им. академика И.П. Павлова» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации,

Адрес: 197022, г Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12

Телефон: 8(812)338-62-65

E-mail: bmt-director@1spbgu.ru

Подпись руки заверяю: <i>Морозова ЕВ.</i>	
Специалист по кадрам	
Е.В.Руденко	
•22•	12
2022 г.	