

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук ((3.1.28) – гематология и переливание крови), профессора, начальника гематологического центра Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь им. академика Н. Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации Рукавицына Олега Анатольевича о научно-практической значимости диссертационной работы Рябчиковой Наиры Рафаэлевны на тему: «Клинико-генетические ассоциации при хроническом миелолейкозе», представленной в диссертационный совет Д 208.074.01 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

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) - наиболее часто встречающаяся патология среди гемобластозов и миелопролиферативных заболеваний. На его долю приходится 15–20% всех лейкозов. Это заболевание до появления ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) приводило к летальным исходам через 3–5 лет после установления диагноза большинство пациентов. Сейчас показатели 5-летней общей выживаемости составили 85–90 %, а 10-летняя общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования составляет 82,3 и 78,8 % соответственно. Однако у 16–20% пациентов развивается резистентность к лечению. Механизмы развития резистентности разнообразны. В связи с этим изучение патогенеза, прогностических факторов течения, полиморфизма генов с анализом клинико-генетических ассоциаций, мониторирование ответа на проводимую терапию пациентов с ХМЛ обосновывают актуальность данного исследования.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Основная цель исследования - уточнение механизмов, приводящих к развитию резистентности к лечению. В работе использованы современные

методологические подходы и методы исследования. Репрезентативный объем проведенных исследований и статистическая обработка полученного материала позволили получить обоснованные выводы. Положения, выносимые на защиту, логично вытекают из результатов исследования.

Выводы и практические рекомендации диссертации полностью соответствуют цели и задачам. Практические рекомендации обоснованы и выполнимы.

Автореферат содержит все основные данные диссертационного исследования, отражает этапы, дизайн работы, положения, результаты, а также выводы и практические рекомендации.

По теме данной работы опубликовано 20 научных статей, в том числе 9 - в изданиях, рекомендуемых экспертным советом ВАК, из них в Российском SCOPUS -1, в зарубежной печати-1. Основные положения диссертационного исследования доложены и обсуждены на Всероссийских и региональных научно-практических конференциях.

Большой фактический материал, обработанный с помощью современных методик статистической обработки, позволяет считать результаты исследований Рябчиковой Н.Р. научно обоснованными и достоверными.

Новизна полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Научная новизна представленной работы заключается в том, что впервые проанализирована эпидемиологическая ситуация по заболеваемости, распространенности и смертности ХМЛ в отдельном регионе РФ за период до и после внедрения ИТК и зависимость этих данных от принципов оказания медицинской помощи в реальной клинической практике.

Впервые в рамках региона проведен мониторинг 184 пациентов с ХМЛ на терапии ИТК, выделены характерные мутации гена BCR::ABL, проанализирована группа с резистентным течением заболевания и возможные причины недостаточной эффективности терапии ИТК. Впервые

проведена ассоциация полиморфных локусов генов *CYP3A5(rs7776746)* и *hOCT1(rs683369)* с клинико-гематологическими показателями, критериями риска, ответом на лечение ИТК и общей выживаемостью, что может быть использовано для персонифицированного подхода при выборе лечебной тактики и оптимизации прогнозирования течения заболевания. Данные по уровню экспрессии генов переносчиков лекарственных препаратов *hOCT1*, *ABCG2* в лейкоцитах периферической крови пациентов с ХМЛ на терапии ИТК, в отличии от контроля и клеточной линии K562, уточняют механизмы патогенеза и действия таргетных препаратов.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Результаты исследования имеют большое практическое значение, так как рост контингента пациентов с ХМЛ за последние годы требует рационального планирования и совершенствования организации медицинской помощи. Оценка эпидемиологических данных, эффективности применения имеющегося в настоящее время арсенала терапии ХМЛ продемонстрировала достаточную полноту данных по мониторингу жизненного и клинического статуса больных ХМЛ. Это позволяет оценить долгосрочные результаты лечения и выделить группы с резистентным течением заболевания. Предложенный подход для определения прогноза течения и ответа на лечение ИТК при ХМЛ на основе комплексного исследования, включающего в себя определение генотипа полиморфного локуса *rs683369* гена *hOCT1* в дебюте заболевания и его клинико-генетических ассоциаций, будет способствовать оптимизации персонифицированной терапии ИТК.

Практические рекомендации и основные положения диссертационного исследования внедрены в учебный процесс тематического усовершенствованию врачей терапевтов, гематологов на кафедре терапии и общей врачебной практики с курсом гериатрии ИДПО ФГБОУ ВО «БГМУ» Минздрава России, в работу гематологических отделений ГБУЗ

«Республиканская клиническая больница им Г. Г. Куватова», ГБУЗ «Городская клиническая больница №13» г Уфа.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа «Клинико-генетические ассоциации при хроническом миелолейкозе» по формально-сущностному наполнению полностью соответствует паспорту научной специальности 3.1.28. - гематология и переливание крови.

Оценка содержания диссертации, её оформления и завершенности

Диссертация изложена в традиционном стиле на русском языке, на 143 страницах машинописного текста, иллюстрирована 18 таблицами и 17 рисунками. Включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, 2 главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Библиографический список включает 266 источников, из них 96 отечественных, 170 зарубежных авторов. Диссертация написана хорошим литературным языком, достоверность полученных данных и их статистическая обработка не вызывают сомнений.

Во введении обосновывается актуальность проведенного исследования, задачи соответствуют цели, представлены методология и методы, новизна, основные положения работы, внедрения.

Первая глава посвящена подробному анализу известных двинных. Излагаются сведения об эпидемиологии ХМЛ в различных регионах России и за рубежом, современное представление о патогенезе, диагностике, мониторинге, лечению ИТК при ХМЛ на современном этапе. Анализ литературы обосновывает актуальность проводимой работы и необходимость дальнейших исследований в этом направлении.

Во второй главе описаны материал и методы исследования, критерии включения и исключения, группы обследованных пациентов, методики, которые являются современными и высокоинформативными.

В третьей главе проведен анализ эпидемиологических показателей заболеваемости, распространенности и смертности с включением пациентов

с ХМЛ, наблюдавшихся в регионе с 2000-2020 гг. Показано, как организация лечебно-диагностических мероприятий в рутинной клинической практике может влиять на эпидемиологические данные региона. Представлена клинико-гематологическая характеристика 184 пациентов с ХМЛ и сравнение ее с результатами российской части многоцентрового исследования EUTOS. Отмечены некоторые региональные особенности течения заболевания, хотя в целом значимых отличий не выявлено. Проведен и проанализирован мониторинг терапии ИТК пациентов с данной патологией. Выделены и описаны группы с оптимальным ответом и неудачей терапии ИТК (50 и 64 больных соответственно) с исследованием и выделением характерных мутаций гена BCR::ABL у пациентов.

Четвертая глава посвящена изучению генов *hOCT1*, *CYP3A5* и их клинико-генетических ассоциаций. Показано, что именно полиморфизм гена *hOCT1*, в отличие от *CYP3A5*, показал свою прогностическую роль и зависимость от критериев риска, гематологических и клинических показателей, выживаемости и ответа на терапию ИТК пациентов с ХМЛ. При этом уровень экспрессии генов переносчиков катионов и множественной лекарственной устойчивости *hOCT1*, *ABCG2* четко зависел от терапии ИТК при ХМЛ. Эти данные имеют несомненное теоретическое и клиническое значение и раскрывают некоторые механизмы патогенеза, развития резистентности, определяют новые прогностические факторы и возможность персонифицированной тактики ведения больных с ХМЛ.

Заключение включает обобщение собственных данных и сопоставление их с ранее проведенными исследованиями как в России, так и за рубежом. Выводы соответствуют поставленным задачам, практические рекомендации сформулированы конкретно и могут быть использованы в практическом здравоохранении.

Настоящее исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practise) и принципами Хельсинской декларации. Протокол исследования одобрен локальным

этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.
Диссертационная работа является завершенным научным исследованием.

Замечания и вопросы по диссертационной работе

Принципиальных замечаний к содержанию работы нет. Имеют место быть отдельные опечатки и стилистические неточности, не влияющие на ее безусловно положительную оценку. Вопросов к диссертанту нет.

Имеется замечание, которое не носит принципиального характера: при обсуждении аспектов патогенеза ХМЛ и особенностей действия ИТК вряд ли целесообразна привязка к конкретному региону РФ, так как они являются универсальными.

Заключение

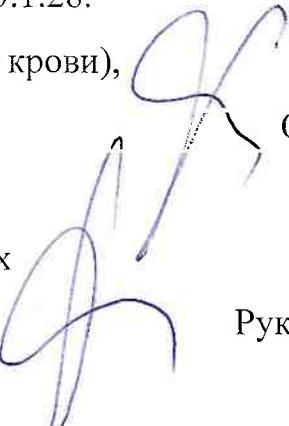
Диссертационное исследование Рябчиковой Наиры Рафаэлевны на тему: «Клинико-генетические ассоциации при хроническом миелолейкозе», выполненное под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Никуличевой Валентины Ивановны и представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной для современной гематологии задачи - оптимизация способов прогнозирования течения, диагностики и рекомендации персонифицированного лечения пациентов с хроническим миелолейкозом на основании изучения и оценки клинико-генетических ассоциаций. 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 Постановлений 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), предъявляемым 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.

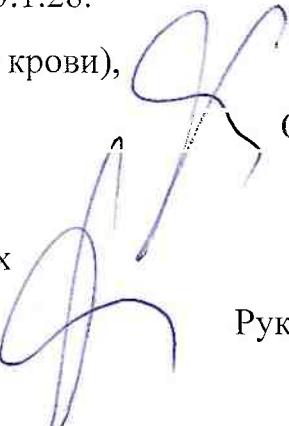
Официальный оппонент:

Начальник гематологического центра
Федерального государственного бюджетного
учреждения «Главный военный клинический
госпиталь им. академика Н. Н. Бурденко»
Министерства обороны Российской Федерации,
доктор медицинских наук (3.1.28.

Гематология и переливание крови),
профессор

 О. А. Рукавицын

Согласен на обработку моих
персональных данных

 Рукавицын Олег Анатольевич.



 В.А. Терещенко

05.09.22

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко»,
Адрес: 107014, г. Москва, Госпитальная пл. 3.
Тел.: 8(499)263-55-55 (2817)
E-mail: gvkg_f1@mil.ru