

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель директора по науке и
международным связям
ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского
д.м.н., профессор
Какорина Е.П.



«09» 08 2019 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского» о научно-практической значимости диссертации Рябчиковой Наиры Рафаэлевны на тему: «Клинико-генетические ассоциации при хроническом миелолейкозе» представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28 – гематология и переливание крови

Актуальность темы

Несмотря на многочисленные исследования и значимые достижения в изучении патогенеза хронического миелолейкоза (ХМЛ) и успешного внедрении терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК), проблема заболеваемости, распространенности и смертности, связанной с развитием резистентности к проводимой терапии остается весьма актуальной. По данным современной мировой литературы регистрируемая заболеваемость ХМЛ составляет 1,0–1,5 на 100 000 населения и занимает 5 место среди всех гемобластозов. Заболевание может встречаться в любом возрасте, чаще всего от 40 до 60 лет, растет доля пожилых пациентов с коморбидностью, все чаще появляются работы по генетической нестабильности клона клеток при ХМЛ, развитию мутаций, что ведет к резистентности даже таргетной терапии ИТК, снижению качества жизни, выживаемости, повышению летальности при этом заболевании. По данным различных авторов ХМЛ имеет не одинаковую

распространенность в Европе и Азии, некоторые эпидемиологические особенности ХМЛ отмечены и на различных территориях России. Поэтому изучение эпидемиологических показателей ХМЛ в Республике Башкортостан, а также исследование полиморфизма генов с анализом клинико-генетических ассоциаций, позволяет уточнить некоторые механизмы патогенеза данной патологии, развития резистентности к терапии, что, в свою очередь поможет совершенствовать индивидуализированный подход при выборе лечебной тактики и определении прогноза заболевания, поможет выявить местные особенности развития и течения ХМЛ, сравнить их с показателями России и других стран. Отмеченные положения определяют целесообразность исследования Рябчиковой Н. Р., а представленная диссертационная работа несомненно актуальна, раскрывает и обосновывает новые подходы к прогнозированию, персонифицированному ведению пациентов с ХМЛ.

Новизна исследования и полученных результатов

В диссертации Рябчиковой Н.Р. проведен анализ эпидемиологических данных за 20 лет, представлена полная клинико-гематологическая характеристика больных с ХМЛ в Республике Башкортостан, показано, что при сравнении полученных результатов с данными Российского многоцентрового популяционного исследования EUTOS значимых отличий не получено. Однако, весьма значимым в научно-практическом плане является проведенное комплексное клинико-генетическое исследование в группе больных с резистентным течением ХМЛ. Выявлена ассоциация полиморфного локуса гена hOCT1(rs683369) с критериями риска, резистентностью к терапии ИТК и общей выживаемостью, что может быть использовано для оптимизации прогнозирования стратификации риска при ведении пациентов с ХМЛ. Полученные данные по уровню экспрессии генов hOCT1, ABCG2 в лейкоцитах периферической крови больных с ХМЛ на терапии ИТК, в отличии от контроля и клеточной линии K562, свидетельствуют об опосредованном участии генов переносчиков лекарственных препаратов в патогенезе и метаболизме таргетных препаратов.

Связь работы с планом научных исследований

Диссертационная работа соответствует индивидуальному плану НИР ФГБОУ ВО БГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации, выполнена в рамках комплексной программы кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом гериатрии ИДПО. Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.28 – Гематология и переливание крови. Результаты работы соответствуют области исследования данной специальности, конкретно пунктам 2, 3 паспорта научной специальности.

Личное участие автора

По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, в том числе 9 статей в журналах, включенных в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 1 статья в зарубежном издании.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: Республиканской конференции молодых ученых РБ «Медицинская наука» (Уфа, 2011; 2012), II Всероссийской школе-конференции молодых ученых УНЦ РАН и Волго-Уральского региона (Уфа, 2011), научной конференции «Актуальные вопросы онкогенетики» (Уфа, 2011), Международной конференции молодых ученых «Медицинская наука – 2012» (Уфа, 2012), на Всероссийской научно-практической конференции «Совершенствование гематологической помощи населению РБ» в рамках Недели здравоохранения РБ (Уфа, 2016), на Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы гематологии» (Уфа, 2017), 1X Всероссийском съезде Онкологов России (Уфа, 2017).

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Достоверность научных положений и выводов базируется на достаточно высоком научно-методическом уровне и объеме клинического материала.

Проведен клинико-эпидемиологический мониторинг за период 2000-2020гг. 184 пациентов с хроническим миелолейкозом с использованием в том числе ретроспективных данных, стандартных описательно-оценочных (дискриптивных) методов, современных методов исследования и статистической обработки данных.

Диссертация построена по классической схеме и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, глав собственных исследований, посвященных эпидемиологии и клинической характеристике больных ХМЛ, мониторингу терапии ингибиторами тирозинкиназы, а также изучению мутаций в гене BCR/ABL пациентов в Республике Башкортостан. Главы исследований по анализу клинико-генетических ассоциаций полиморфного варианта rs776746 в гене изофермента цитохрома p450 CYP3A5, полиморфного варианта rs683369 в гене изофермента hOCT1 у больных ХМЛ с критериями риска, ответом на лечение и выживаемость, оценке уровня экспрессии гена hOCT1 и гена переносчика ABCG2 в клеточной линии K562 и лейкоцитах периферической крови больных с применением собственных подходов и разработок, заключения, выводов, практических рекомендаций.

В работе использовались эпидемиологические, клинические, инструментальные, лабораторные, в том числе генетические и статистические методы исследования. Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах и рисунках с использованием стандартной программы «Microsoft Office Excel» и пакета прикладных программ «Statistica 6.0 for Windows», SAS v.9.3. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик - IBM Corporation). Объем и качество статистической обработки материала дают основания считать, что научные результаты, выводы и

практические рекомендации обоснованы и достоверны. Выводы логичны и взаимосвязаны с содержанием научной работы.

Анализ представленной диссертации показывает, что поставленные задачи и цели исследования достигнуты. Выводы диссертационной работы Рябчиковой Н.Р. обоснованы, конкретны и логично вытекают из полученных материалов. По результатам работы автором подготовлены конкретные практические рекомендации.

Автореферат полностью отражает содержание работы.

Значимость полученных результатов для развития науки

Полученные результаты вносят вклад в расшифровку патогенеза хронического миелолейкоза, в частности, участия генов *hOCT1*, *ABCG2* в метаболизме ИТК при ХМЛ, а изучение клинико-генетических ассоциаций позволяет оптимизировать критерии прогноза, предрасположенности к развитию резистентности к терапии ИТК и определения персонифицированной тактики ведения.

В практическом отношении результаты эпидемиологического исследования позволяют оптимизировать планирование оказания медицинской помощи пациентам с ХМЛ, а полученные научные данные выделить полиморфные варианты гена *hOCT1* (*rs683369*), в качестве предикторов неблагоприятного прогноза течения и ответа на терапию, снижения выживаемости больных, что имеет значение для клинической практики.

Основные положения диссертационной работы могут послужить основой для последующих исследований по определению генетических факторов, влияющих на заболеваемость, характер течения и исходы ХМЛ.

Результаты проведенных научных исследований внедрены в клиническую практику гематологических отделений ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им Г. Г. Куватова», ГБУЗ «Городская клиническая больница №13» г Уфа. Полученные результаты используются в программе тематического

усовершенствованию врачей терапевтов, гематологов на кафедре терапии и общей врачебной практики с курсом гериатрии института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертация изложена на 143 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных данных, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиографический список включает 266 источников литературы, из которых 96 принадлежит отечественным авторам, 170 - иностранным. Диссертация иллюстрирована 18 таблицами и 17 рисунками.

Во «Введении» изложена актуальность проблемы, сформированы цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология и методы диссертационного исследования, основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности, внедрение результатов исследования в практику, апробация результатов, объем и структура работы, личный вклад диссертанта в выполнение исследования.

Задачи, поставленные в диссертационной работе, определяют границы и сферу научного поиска. Основные положения, выносимые на защиту, отражают научную значимость диссертационного исследования.

В обзоре литературы представлен систематизированный анализ научных источников, что дает возможность получить полное представление о современном состоянии вопросов эпидемиологии, патогенезе, молекулярно-биологических основах ХМЛ, диагностике, мониторированию, лечению и возможных путях развития резистентности к терапии ИТК.

Обсуждение литературы носит критический характер и направлено на выявление нерешенных вопросов, показывающих актуальность диссертационной работы.

Вторая глава диссертации посвящена материалам и методам исследования. Проводились эпидемиологические, клинические, инструментальные, цитогенетические и молекулярно-генетические методы

исследования с использованием полимеразной цепной реакции в реальном времени, определение мутационного анализа гена BCR::ABL и полиморфных вариантов в генах hOCT1, ABCG2 и CYP3A5. В исследование было включены пациенты с ХМЛ, наблюдаемые в Республике Башкортостан в течение 20 лет, клиническая характеристика дана 184 пациентам, включенным в работу, 114 больным проводились более углубленные комплексные клинико-генетические исследования. Пациенты были разделены и рандомизированы на группы с различным ответом на лечение ингибиторами тирозинкиназ. Представлен дизайн исследования, критерии включения и исключения.

В третьей главе описаны результаты проведенного исследования. Представлен анализ эпидемиологических показателей хронического миелолейкоза в Республике Башкортостан за период 2000-2020 гг., клинико-гематологическая характеристика больных и ее сравнение с группой ХМЛ в Российском исследовании EUTOS, мониторинг терапии ИТК, результаты мутационного анализа в гене BCR/ABL.

Четвертая глава посвящена анализу ассоциаций полиморфных вариантов rs776746 в гене изофермента цитохрома p450 CYP3A5, rs683369 в гене изофермента hOCT1u у больных хроническим миелолейкозом с критериями риска, ответом на лечение и выживаемость, а также оценке уровня экспрессии генов множественной лекарственной устойчивости (ABCG2, hOCT1) в лейкоцитах периферической крови больных хроническим миелолейкозом на терапии ИТК, клеточной линии K562 и группе контроля.

Заключение диссертации содержит подробный анализ полученных результатов, сравнение с литературными данными, проведено их обсуждение. Выводы и практические рекомендации достаточно четко сформулированы, логичны и обоснованы, соответствуют цели и задачам диссертационной работы.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

диссертационной работы

Основные результаты диссертации, выводы и практические рекомендации могут быть применены при организации медицинского обслуживания, в амбулаторных и стационарных отделениях лечебно-профилактических учреждений, оказывающих медицинскую помощь больным с хроническим миелолейкозом, при мониторировании, индивидуализированном подходе при ведении и прогнозировании течения заболевания.

Теоретические положения, сформулированные в диссертации, целесообразно использовать в учебном процессе на терапевтических, гематологических кафедрах медицинских вузов и при подготовке врачей-гематологов по программам дополнительного профессионального образования (повышение квалификации и профессиональная переподготовка).

Заключение

Диссертация Рябчиковой Наиры Рафаэлевны на тему «Клинико-генетические ассоциации при хроническом миелолейкозе», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной задачи - улучшение результатов диагностики, ведения и лечения пациентов с хроническим миелолейкозом, прогнозирование резистентного течения заболевания на терапии ингибиторами тирозинкиназ путем комплексной оценки эпидемиологических, клинико-генетических показателей, что имеет существенное значение в гематологической практике.

По своей актуальности, объему проведенных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности научных результатов и обоснованности выводов диссертация Рябчиковой Наиры Рафаэлевны «Клинико-генетические ассоциации при хроническом миелолейкозе», соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утверждённого Постановлением

Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в ред. Постановлений Правительства РФ № 335 от 21.04.2016, от 01.10.2018 № 1168), а сам автор Рябчикова Н.Р. заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28 – Гематология и переливание крови.

Отзыв обсужден на заседании кафедры гематологии и клинической трансфузиологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского» - протокол № 4 от «29» июля 2022г.

Заведующий кафедрой гематологии
и клинической трансфузиологии
факультета усовершенствования врачей
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского

д.м.н.



Митина Т.А.

Подпись д.м.н. Митиной Т.А. заверяю:
ученый секретарь ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М. Ф. Владимирского
д.м.н., профессор



Берестень Н.Ф.

государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».
129110, г.Москва, ул.Щепкина, 61/2.
Тел.: 8-495-681-55-85, e-mail: moniki@monikiweb.ru
www.monikiweb.ru