

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Постеловой Татьяны Ивановны на диссертацию Салогуб Галины Николаевны на тему: «Множественная миелома: молекулярно-генетические аспекты, лечение, прогноз», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.28 – гематология и переливание крови

Актуальность темы исследования

Диссертация Салогуб Галины Николаевны посвящена актуальной проблеме современной медицины – выявлению и персонифицированной оценке факторов риска (иммунологических, иммунофенотипических и молекулярно-генетических), определяющих особенности течения, эффективность терапии и прогноз у больных множественной миеломой с целью индивидуализации лечения.

Актуальность выбранной темы исследования обусловлена тем, что множественная миелома (ММ) – это гетерогенное заболевание, естественное течение которого может быть как доброкачественным, с медленным нарастанием симптомов заболевания в течение многих лет, что наблюдается примерно у 15 % пациентов, так и быстропрогрессирующим, с продолжительностью жизни менее 2 лет – у 20 % больных [Mey U. J. et al, 2016]. Эта гетерогенность является результатом широко распространенной молекулярной и генетической вариабельности ММ, которая влияет на течение заболевания, эффективность терапии и ее отдаленные результаты [Saxe D. et al., 2019]. Поэтому прогноз пациентов с ММ значительно отличается в зависимости от биологии опухолевого субстрата, микроокружения костного мозга и факторов, связанных с организмом больного, что определяет необходимость стратификации пациентов на группы риска, позволяющие предсказать продолжительность жизни и выбрать оптимальную, адаптированную к риску, стратегию терапии.

В настоящее время распределение пациентов с ММ на группы риска осуществляется на основе различных факторов, роль которых в прогнозировании выживаемости и достижении ответа на терапию доказана многочисленными клиническими исследованиями [Kuiper K. et al., 2015, Palumbo A. et al., 2015]. Так, выделяют прогностические факторы, связанные с массой опухоли: концентрация β2-микроглобулина, степень плазматизации костного мозга [Rajkumar, S.V. et al., 2016], концентрация гемоглобина, кальция и наличие растворимых рецепторов к IL-6; факторы, связанные с биологией опухоли, такие как цитогенетические аномалии [Saxe D. et al.,

2019], индекс метки плазматических клеток [Bianchi G. et al, 2015], уровень СРБ и активность ЛДГ; факторы микроокружения опухоли, такие как плотность микрососудов в КМ, уровень растворимого syndecan-1 и CD16 в сыворотке крови [Kazandjian D. et al., 2016]; факторы, связанные с пациентом, такие как возраст [Williams G.R. et al., 2016], наличие почечной недостаточности, концентрация альбумина [Pawlyn C. et al., 2020] и соматический статус пациента по шкале ECOG или Карновского [Egan P. et al., 2016]; и, наконец, факторы, связанные с лечением, такие как достижение полного или очень хорошего частичного ответа, возможность проведения и эффективность тандемной аутотГСК [Granell M. et al., 2017]. Чаще всего продолжительность жизни больных ММ зависит от сочетания или взаимодействия нескольких факторов прогноза, отражающих индивидуальные свойства опухолевого клона, количество опухолевых клеток и особенности организма больного. До настоящего времени, основными системами, применяемыми для прогнозирования и выбора терапевтической тактики у пациентов с ММ, являлись классификация Durie-Salmon, которая была заменена на международную систему стадирования и ее пересмотренный вариант (ISS и R-ISS), а также шкалы, оценивающие общее физическое состояние больного, такие как шкала Карновского (KPS) и ECOG, которые базировались на сочетании важных при ММ прогностических факторов (концентрация β2-микроглобулина, альбумина, гемоглобина, кальция и других) [Kuiper R. et al, 2015]. Однако, появление новых лекарственных препаратов в последние 10–15 лет привело к нивелированию значения отдельных факторов, входящих в данные прогностические системы, которые были разработаны еще во времена применения традиционной химиотерапии, в связи с чем их значимость на современном этапе нуждается в пересмотре, а поиск новых надежных и легко определяемых прогностических маркеров является чрезвычайно актуальным [Chim C.S. et al., 2018].

Вместе с тем, до настоящего времени поиск объективных критериев, позволяющих стратифицировать пациентов в терапевтические группы с разной интенсивностью лечения, а также создание оптимальных, с позиций доказательной медицины, алгоритмов риск-адаптированной терапии еще не закончены.

Весьма актуальным является создание прогностических шкал, распределяющих пациентов в терапевтические группы не только в зависимости от их соматического состояния и возраста, но и с учётом информативных, измеряемых, надежных и воспроизводимых биомаркеров, отражающих молекулярную и иммунологическую гетерогенность опухолевого субстрата, для максимального улучшения эффективности и безопасности лечения.

Исследованиями последних 20 лет убедительно доказана взаимосвязь между особенностями иммунофенотипа миеломных клеток и клиническими проявлениями заболевания [Skerget M. et al., 2018], отдельными генетическими аберрациями [Robillard N. et al., 2014] и ответом на противомиеломную терапию [Yoshida T. et al., 2018]. Однако до настоящего времени эти особенности не учитываются в системах прогнозирования. Комплексного анализа указанных факторов в рамках одного исследования на однородной когорте пациентов в России не проводилось.

В этой связи диссертационная работа Салогуб Г.Н., посвященная созданию системы персонифицированной стратификации пациентов с множественной миеломой на группы риска с включением иммунофенотипических и молекулярно-генетических маркеров, позволяющих предсказать продолжительность жизни и выбрать оптимальную, адаптированную к риску стратегию терапии в условиях реальной клинической практики, является, безусловно, актуальной.

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

На защиту соискателем вынесено 3 положения, которые четко и понятно суммируют основные итоги работы, полученные, исходя из цели и задач исследования.

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и соответствует специальности 3.1.28 - Гематология и переливание крови. Диссертант квалифицированно выявляет и формулирует проблему, определяет цель и задачи исследования. Анализ диссертационной работы позволяет сделать заключение об обоснованности выносимых на защиту научных положений, которые соответствуют полученным результатам, выводам и практическим рекомендациям.

Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Объем выборки в рецензируемой диссертационной работе достаточен для обоснования выводов (218 пациентов), примененные автором методы исследования позволяют получить результаты, на основании которых сформулированы резюмирующие разделы диссертации.

Научные данные обработаны с применением необходимых методов статистического

анализа (логистическая регрессия, пропорциональная регрессионная модель Кокса, модуля ANOVA) и корректно проанализированы. Основные научные положения, выводы и практические рекомендации вытекают из результатов исследования и отражают поставленные задачи, что подтверждает достоверность включенных в диссертацию материалов.

Теоретический раздел диссертации построен на проверяемых данных, не противоречит опубликованным материалам в ведущих научных изданиях, отражающих изучаемую проблематику.

Главные итоги диссертации опубликованы в 39 печатных изданиях, включая 16 статей в журналах, рекомендованных ВАК.

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в анализе литературных данных, планировании диссертационной работы, обследовании, лечении пациентов и динамическом наблюдении за ними, составлении базы данных, их статистической обработке, анализе и обобщении полученных лабораторных и клинических результатов.

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

На основании результатов проведенного комплексного клинического, молекулярно – генетического обследования и последующего длительного проспективного наблюдения больных с множественной миеломой (более 48 месяцев) в условиях практического здравоохранения с неселективной выборкой пациентов методом регрессионного анализа автором подтверждено прогностическое значение известных и определена значимость новых иммунологических, иммунофенотипических и молекулярно-генетических информативных факторов неблагоприятного течения заболевания, таких как наличие мягкотканых плазмоцитом, почечная дисфункция, генетические аберрации высокого риска, высокая степень инфильтративного поражения костного мозга и особенности иммунофенотипа плазматических клеток.

Значимым достоинством выполненной работы является то, что в результате проведенного исследования автором впервые установлена взаимосвязь между наличием у больных множественной миеломой генетической аберрации del(17p) и вероятностью развития мягкотканых плазмоцитом, что позволило обосновать использование современных визуализирующих методов диагностики для их выявления у данной категории больных.

На основе данных, полученных при проведении световой микроскопии и проточной

цитометрии предложен расчет опухолевой нагрузки у больных множественной миеломой на основании числа плазматических клеток костного мозга и подтверждена прогностическая значимость данного показателя. Показано, что наиболее часто высокая опухолевая нагрузка, ассоциирующаяся с меньшей общей выживаемостью, регистрируется у больных старше 63 лет, мужского пола, с низкими уровнями гемоглобина, тромбоцитов, высокими уровнями кальция, моноклонального белка сыворотки крови и плазмобластной морфологией плазматических клеток костного мозга. Впервые определены пороговые значения количества плазматических клеток костного мозга, при которых увеличивается вероятность летальных исходов.

Очевидной новизной обладают полученные автором новые данные об особенностях иммунофенотипа миеломных клеток у больных с различными клиническими и лабораторными характеристиками заболевания. Установлено, что общая и беспрогрессивная выживаемость больных множественной миеломой, эффективность терапии бортезомиб-содержащими режимами зависят от особенностей иммунофенотипа миеломных клеток. Показано, что для больных с иммунофенотипом плазматических клеток CD45-CD27-CD56+ характерны наиболее тяжелые стадии заболевания на этапе диагностики и низкая общая выживаемость. Полученные результаты позволили обосновывать целесообразность оценки иммунофенотипа плазматических клеток не только для подтверждения диагноза ММ, но и для персонифицированного подхода при выборе тактики ведения.

Безусловно важным результатом работы, вносящим вклад в понимание патогенетических механизмов развития и течения множественной миеломы, являются впервые полученные автором данные о том, что терапия с включением бортезомиба и аутологичной трансплантации стволовых клеток сопровождается изменениями фенотипа плазматических клеток костного мозга, в виде приобретения (CD45, CD19) и потери экспрессии (CD20, CD56 и CD117) антигенов, которые характеризуют популяцию нормальных плазматических клеток, а также приводит к увеличению соотношения количества нормальных плазматических клеток к общему числу плазматических клеток костного мозга.

В целом важным и новым итогом работы Салогуб Г.Н., представляющим ценность для практического здравоохранения, является впервые в России разработанная автором иммунофенотипическая шкала комплексной оценки прогностического риска, которая позволяет выделить группу больных высокого риска неблагоприятного ответа на терапию бортезомиб-содержащими режимами и будет способствовать персонификации лечения.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Проведенное Салогуб Г.Н. исследование имеет определенную научную и практическую ценность. Полученные в результате комплексного анализа данные о прогностической значимости уровня вовлеченных свободных легких цепей иммуноглобулинов сыворотки крови, стадий ISS и количества плазматических клеток в аспирате костного мозга по данным проточной цитометрии, расширили спектр факторов, достоверно влияющих на общую выживаемость пациентов с множественной миеломой, получающих терапию на основе ингибитора протеасом I поколения.

Выявленная автором в ходе проведения исследования прогностическая значимость факторов неудовлетворительного ответа на терапию бортезомиб-содержащими режимами (наличие мягкотканых плазмоцитом, почечная дисфункция, генетические аберрации высокого риска, степень инфильтративного поражения костного мозга и определенные иммунофенотипы плазматических клеток), позволит использовать их в качестве независимых маркеров неблагоприятного исхода у пациентов с множественной миеломой и оптимизировать подходы к стратификации больных в терапевтические группы. Установленные пороговые значения количества плазматических клеток костного мозга, определяемых методом проточной цитометрии, позволяют использовать их в качестве новых, доступных и эффективных маркеров для прогнозирования неблагоприятного ответа на терапию бортезомиб-содержащими режимами у пациентов с множественной миеломой.

Диссертантом убедительно подтверждена негативная роль иммунофенотипа опухолевых клеток в уменьшении общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования, эффективности терапии первой линии у больных множественной миеломой и доказана необходимость проведения комбинированной оценки прогноза с учетом не только иммунологических, молекулярно-генетических, но и иммунофенотипических особенностей опухолевых клеток, что позволит персонифицированно подходить к выбору тактики ведения.

Обоснована целесообразность использования иммунофенотипической шкалы комплексной оценки прогностического риска у больных множественной миеломой для оптимальной стратификации больных в прогностические группы риска с целью улучшения результатов и безопасности лечения.

Материалы работы широко представлены в форме докладов на международных, межрегиональных, городских научно-практических конференциях.

Результаты проведенного исследования внедрены и используются в научной, педагогической и клинической работе кафедры клинической лабораторной диагностики с

курсом молекулярной медицины при подготовке ординаторов и на курсах повышения квалификации по «клиническим основам лабораторной медицины» ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, кафедры внутренних болезней и кафедры лабораторной медицины и генетики Института медицинского образования ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова при подготовке ординаторов по специальности «гематология» и «клиническая лабораторная диагностика», а также на курсах повышения квалификации.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

На основании полученных в работе данных о прогностической значимости иммунофенотипа миеломных клеток в отношении общей и беспрогрессивной выживаемости, а также эффективности терапии бортезомиб-содержащими режимами больных множественной миеломой, автор предлагает всем пациентам с ММ на этапе первичной верификации опухолевого процесса проводить оценку опухолевой нагрузки с учетом результатов световой микроскопии и проточной цитометрии для оценки тяжести течения заболевания и прогноза при проведении терапии на основе бортезомиба.

У пациентов с множественной миеломой, имеющих генетическую аберрацию del(17p), диссидентом рекомендуется использование современных визуализирующих методов исследования для более детального выявления мягкотканых плазмоцитом.

В качестве дополнительного маркера восстановления В-клеточного гемопоэза у пациентов с множественной миеломой после проведения химиотерапии бортезомиб-содержащими режимами, помимо оценки уровня иммуноглобулинов сыворотки крови, автор предлагает использовать соотношение количества нормальных плазматических клеток к общему числу плазматических клеток костного мозга, оцениваемых методом проточной цитометрии.

Больным множественной миеломой с количеством плазматических клеток костного мозга менее 35% по данным проточной цитометрии, автор рекомендует проводить цитогенетическое исследование на популяции выделенных плазматических клеток.

Для определения прогноза больных множественной миеломой, получающих терапию на основе бортезомиба, диссидент рекомендует использовать разработанную иммунофенотипическую шкалу прогностического риска, основанную на оценке сочетания негативных и позитивных иммунофенотипических маркеров на поверхности трансформированных плазматических клеток.

Результаты исследования могут быть использованы как лечебно-профилактическими

подразделениями соответствующего профиля, так и медицинскими образовательными учреждениями для включения в учебно-методический процесс при подготовке врачей – гематологов, онкологов и терапевтов.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 3.1.28 - гематология и переливание крови, а именно: пункту 1 «Изучение кроветворения и состава крови в эксперименте и у человека (в эмбрио- и фетогенезе, в возрастном аспекте, как в норме, так и при различных патологических состояниях) с использованием морфологических, гистохимических, иммунологических, генетических, молекулярно-биологических, культуральных и других методов исследования», пункту 3 «Этиопатогенетические механизмы становления и развития наследственных и приобретенных болезней системы крови с использованием морфологических, биохимических, иммунологических, генетических, молекулярно-биологических и других, в том числе, экспериментальных методов исследования, пункту 5 «Изучение показаний, эффективности и механизмов терапии болезней системы крови; совершенствование тактики и стратегии терапии и профилактики болезней системы крови, медико-социальной реабилитации больных; разработка новых лечебных препаратов с использованием методов клинической фармакологии».

Оценка содержания диссертации

Диссертация Салогуб Г.Н. построена классическим образом, цель и задачи сформулированы понятно и отражают основную идею диссертационной работы.

Диссертация изложена на 357 страницах печатного текста, проиллюстрирована 49 таблицами, 103 рисунками и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной характеристике исследуемой группы и методам исследований, шести глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, указателя литературы, который включает 572 источника, из которых 547 (96,5%) – зарубежных авторов и 25 (4,4%) отечественных с привлечением публикаций последних лет.

Во введении автор убедительно обосновывает актуальность темы исследования, четко и полно формулирует цель диссертации, ставит задачи, которые в полной мере позволяют раскрыть поставленную цель, излагает основные научно-практические положения, выносимые на защиту.

В первой главе диссертантом представлен проведенный обзор литературы, который полно отражает современный взгляд на изучаемую проблему, включая вопросы патогенеза

заболевания, клинико-лабораторные характеристики множественной миеломы, а также наиболее распространенные методы лечения данного заболевания. Проведен анализ влияния различных клинических и лабораторных параметров на результаты терапии. Оценена значимость существующих общепринятых систем прогнозирования ответа на лечение на основании результатов клинических исследований. Обзор литературы соответствует теме диссертации и позволяет сделать вывод, что автор хорошо ориентируется в изучаемой проблеме, демонстрирует умение анализировать материал и делать логические выводы, что позволяет ему акцентировать внимание на научно-практических вопросах, требующих дальнейшего изучения. Автором проведен тщательный целостный анализ отечественных и зарубежных представлений о лечении впервые выявленной и рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломы, а также о прогностической значимости отдельных иммунологических, молекулярно-генетических и иммунофенотипических маркеров в отношении общей выживаемости, эффективности и безопасности терапии у пациентов с ММ. К несомненным достоинствам следует отнести хороший литературный стиль с привлечением публикаций последних лет, что свидетельствует о достаточной эрудиции автора и глубоком погружении в изучаемую проблему.

Во второй главе описаны все разделы исследования, дана подробная клиническая характеристика включенных в исследование пациентов с множественной миеломой. Подробно описаны характеристики используемых в работе методов исследования. Выбранные автором клинические, лабораторные, иммунологические и молекулярно-генетические методы исследования соответствуют поставленной цели и задачам работы, являются достаточными для получения планируемых результатов. Методы статистического анализа описаны полно и понятно, соответствуют современным требованиям.

Результаты собственных исследований описаны в главах с 3 по 8.

В третьей главе диссертант излагает результаты сравнительного анализа эффективности стандартной химиотерапии и химиотерапии различными схемами на основе ингибитора протеасом I поколения (бортезомиба), а также аутологичной трансплантации стволовых периферических клеток крови в лечении пациентов с впервые диагностированной и рефрактерной/рецидивирующей множественной миеломой, полученные в проспективном исследовании на когорте пациентов из реальной клинической практики. Полученные данные позволили автору подтвердить достоверно более высокую эффективность схем химиотерапии на основе ингибитора протеасом I

поколения бортезомиба, в лечении впервые выявленной, резистентной множественной миеломы и рецидива заболевания, а также доказать ценность использования высокодозной химиотерапии с поддержкой аутологичными стволовыми клетками в отношении улучшения прогноза и увеличения длительности ответа на терапию у больных с впервые выявленной множественной миеломой, в том числе, из группы высокого цитогенетического риска.

Четвертая, пятая, шестая и седьмая главы посвящены результатам оценки прогностической значимости клинических, биохимических, иммунологических, молекулярно-генетических и иммунофенотипических маркеров при ММ, а также определению показателей, ассоциированных с особенностями клинического течения и эффективностью терапии первой линии. Полученные данные позволили подтвердить наибольшее прогностическое значение в отношении общей выживаемости пациентов с ММ для таких факторов, как уровень вовлеченных свободных легких цепей иммуноглобулинов сыворотки крови, стадия ISS и количество плазматических клеток в аспирате костного мозга по данным проточной цитометрии, а также установить предикторы неблагоприятного течения заболевания, среди которых наиболее важными являются наличие плазмоцитом, почечная дисфункция, генетические aberrации высокого риска, высокая степень инфильтративного поражения костного мозга и особенности иммунофенотипа плазматических клеток.

На основании полученных результатов автором были определены наиболее частые генетические aberrации при ММ: $t(11;14)$ и $del(13)(q14)$, обнаружена ассоциация наличия $t(4;14)$ с низкой выживаемостью, а $del(17p)$ – с увеличением вероятности развития мягкотканых плазмоцитом более чем в 5 раз, установлены иммунофенотипические характеристики опухолевых клеток, определяющие особенности течения заболевания, эффективность терапии и прогноз пациентов с впервые выявленной ММ. Показано, что выявление на этапе диагностики фенотипа CD45-CD27-CD56+ трансформированных плазматических клеток ассоциируется с более тяжелой стадией заболевания, наличием генетической aberrации $t(11;14)$. Транслокация $t(4;14)$ чаще выявляется у пациентов с фенотипом миеломных клеток CD56+CD117-. Экспрессия антигена CD117+ ассоциирована с большими размерами костных дефектов в плоских костях. Представлена впервые разработанная доктором фенотипическая прогностическая шкала, основанная на оценке сочетания позитивных (CD20, CD27 и CD117), ассоциированных с большей общей выживаемостью пациентов, и негативных (CD19, CD45 и CD56 –) маркеров на поверхности трансформированных плазматических клеток, для определения прогноза

больных множественной миеломой, получающих терапию на основе бортезомиба.

В восьмой главе методом многофакторного анализа демографических, клинических и лабораторных данных, полученных на этапе первичного обследования, определены статистически значимые предикторы, неблагоприятного ответа на терапию бортезомиб-содержащими режимами у больных множественной миеломой: число плазматических клеток более 17% в аспирате костного мозга по данным проточной цитометрии, III стадия по ISS, высокий уровень свободных легких цепей иммуноглобулинов, почечная дисфункция и фенотип плазматических клеток CD27-CD56-, что позволило автору доказать необходимость проведения комбинированной оценки прогноза с учетом не только иммунологических, молекулярно-генетических, но и иммунофенотипических особенностей опухолевых клеток для персонифицированного подхода при выборе тактики ведения пациентов с множественной миеломой.

Итог анализа материалов диссертации изложен в разделе «**Заключение**», где диссидентом анализируются представленные результаты исследования,дается их научное обоснование и корректное сопоставление с данными российских и зарубежных авторов, проводится глубокий анализ литературы, использованной автором. Раздел содержит формулировку основных положений диссертации и представляет собой достаточно проработанное и обоснованное подведение итогов исследования.

Выходы вытекают из поставленных задач и полностью им соответствуют, практические рекомендации достаточно аргументированы.

Диссертация написана доступным литературным языком, хорошо оформлена.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями п.25 Положения о присуждении ученых степеней.

В качестве дискуссии диссиденту предлагается ответить на ряд вопросов:

1. Какая формула или статистический метод были использованы диссидентом для оценки объема выборки, достаточного для выполнения задач исследования с учетом требований к надежности и достоверности получаемых результатов?
2. В главе Материал и методы отсутствует раздел, отражающий критерии включения и исключения проводимого исследования. В таком случае, существовали ли какие-то ограничения по включению пациентов в данной работе?
3. В чем состоит принципиальное отличие полученных вами данных, отраженных в выводе 4 о частоте встречаемости при ММ таких генетических aberrаций, как t(11;14) и del (13)(q14) от результатов, полученных ранее в Российских и

зарубежных исследованиях B.G. Barwick et al., 2019; Paner et al., 2019; Абрамовой Т.В., 2018?

4. Каким образом разработанная Вами иммунофенотипическая шкала комплексной оценки прогностического риска может повлиять на усовершенствование персонифицированной терапии больных множественной миеломой в дебюте заболевания? Можете ли Вы дать рекомендации по дифференцированному назначению программ терапии I линии с учетом особенностей иммунофенотипа?
5. Чем, по вашему мнению, можно объяснить значительное негативное влияние на результаты комбинированной терапии первой линии с включением ингибитора протеасомы I поколения бортезомиба стадии III по ISS, концентрации вовлеченных СЛЦ иммуноглобулинов (более 160 мг/дл) и количества плазматических клеток в аспирате КМ по данным ПЦМ более 35% в дебюте заболевания, доказанное в вашей работе результатами многофакторного анализа?

Заключение

Диссертация Салогуб Галины Николаевны на тему «Множественная миелома: молекулярно-генетические аспекты, лечение, прогноз», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.28 – гематология и переливание крови, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании результатов выполненных исследований, сформулировано и обосновано решение актуальной научной проблемы, а именно: установлены иммунологические, иммунофенотипические и молекулярно-генетические факторы, определяющие особенности течения, эффективность терапии бортезомиб-факторами, содержащими режимами, а также прогноз у больных множественной миеломой, которые позволяют предсказать продолжительность жизни и выбрать риск-адаптированную стратегию терапии в условиях реальной клинической практики. По своей актуальности, методическому уровню, объему исследований, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Салогуб Галины Николаевны, выполненная при научном консультировании академиком РАН, доктором медицинских наук, профессором Е.В. Шляхто, полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842, с изменениями, утвержденными постановлением Правительства

Российской Федерации от 21.04.2016г. №335, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.28– гематология и переливание крови.

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой терапии, гематологии
и трансфузиологии ФПК и ППВ

ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор
14.01.21 гематология и переливание крови



Татьяна Ивановна Поспелова



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 630091, Сибирский федеральный округ, Новосибирская обл., г. Новосибирск, Красный проспект, 52, Тел. (383) 222-22-86, e-mail: postatgem@mail.ru.