

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Чебыкиной Дарьи Александровны
«Влияние клинических и генетических факторов риска на эффективность терапии у
пациентов с множественной миеломой»,
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по
специальностям

3.1.28. – Гематология и переливание крови,

3.3.8 – Клиническая лабораторная диагностика

Множественная миелома (ММ) за последние десятилетия трансформировалась из неизлечимой орфанной злокачественной опухоли в хроническое заболевание с существенно улучшенными возможностями лечения благодаря новым классам противоопухолевых препаратов. Однако перспективы прецизионного лечения ММ пока остаются ограниченными из-за чрезвычайной гетерогенности молекулярно-генетического ландшафта опухоли. Требуется дальнейшие исследования поиска новых эффективных прогностических маркеров. В связи с этим, актуальность диссертационного исследования Чебыкиной Дарьи Александровны «Влияние клинических и генетических факторов риска на эффективность терапии у пациентов с множественной миеломой» не вызывает сомнения.

В работе представлена характеристика клинических, молекулярно-генетических биологических факторов риска, определяющих течение ММ. Отдельного внимания заслуживает глава, посвященная методике NGS, в которой рассмотрен спектр мутаций, характерных для ММ, также определена роль мутации в генах *NOTCH1*, *ATM*, *FAT1* и *NRAS*, как независимых биомаркеров неблагоприятного прогноза. Важно подчеркнуть, что для генетического скрининга была использована таргетная NGS-панель, содержащая зонды к 118 генам, релевантным лимфоидным патологиям, что позволило провести масштабный анализ мутационного ландшафта. Накопление данных о распространённости и клиническом значении мутаций, несомненно, имеет важное значение для понимания ключевых процессов развития опухолевого клона, позволяет выявить новые неблагоприятные предикторы и в дальнейшем усовершенствовать существующие прогностические шкалы. Кроме того, впервые для ММ установлена пороговая величина опухолевой мутационной нагрузки ($TMB > 5$ мутаций/Mb), при которой двухлетняя БПВ составила 69,6% против 95,0% у пациентов с низкой TMB ($p=0,046$). Особого внимания заслуживает изучение роли эпигенетической регуляции: анализ мутаций в генах метилирования ДНК (*DNMT3A*, *TET2*) не выявил их значимого влияния на структуру ответа и выживаемость, что само по себе является ценным результатом, позволяющим уточнить границы прогностической значимости эпигенетических маркеров при ММ.

Автором проведена оценка статуса клеток микроокружения на основе морфофункциональных и генетических характеристик мезенхимальных стромальных клеток костного мозга. Выявленный аномальный маркерный профиль стромальных клеток (низкая пролиферативная активность, высокое содержание α -SMA+/SA- β -gal+ клеток, снижение остеогенного потенциала на фоне отсутствующей или минимально повышенной экспрессии WNT10B, WNT13, WNT14 и WNT15) выполняет активную патогенетическую роль и рассматривается автором в качестве потенциального предиктора неудовлетворительного ответа на терапию. Трёхлетняя БПВ в когорте пациентов с выраженными морфофункциональными и генетическими изменениями МСК составила лишь 42,8% против 76,7% у пациентов без таких изменений ($p=0,041$). Разработан протокол комплексной оценки культур МСК стромы КМ, включающий оценку пролиферативной активности, остеогенно-дифференцировочного потенциала, экспрессии генов семейства WNT, что представляет собой оригинальный практический инструмент для выбора терапевтической тактики.

Работа выполнена с применением самых современных методов молекулярной диагностики, включая стандартное цитогенетическое исследование, FISH, NGS на платформе Illumina NextSeq, а также культуральные методы оценки микроокружения КМ. Выборка из 153 пациентов с ММ, наблюдавшихся в период с 2011 по 2025 гг., представляется достаточной для решения поставленных задач. Анализ проведён с использованием адекватных методов статистического анализа (однофакторная и многофакторная регрессия Кокса, метод Каплана–Майера, критерий log-rank). Важным прикладным результатом является разработка алгоритма выбора персонализированной терапии, учитывающего возраст, ECOG-статус, цитогенетический профиль, мутационную нагрузку и состояние микроокружения КМ. Заслуживает внимания также анализ влияния COVID-19 на результаты терапии ММ: показано, что пациенты, не достигшие ответа на терапию, а также невакцинированные больные имеют повышенный риск тяжёлых форм инфекции. Автором подана заявка на патент РФ на изобретение «Способ лечения множественной миеломы», что подчёркивает практическую значимость полученных результатов. Автореферат написан грамотным литературным языком и богато иллюстрирован. Из представленных данных логично вытекают сформулированные выводы. Основные материалы диссертации изложены в 13 печатных работах, 5 из которых опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, что свидетельствует о достаточной апробации и научной проработанности исследования.

Таким образом, диссертация Чебыкиной Д.А. «Влияние клинических и генетических факторов риска на эффективность терапии у пациентов с множественной миеломой», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по

