

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, заместителя директора по лечебной работе «Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой», доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования имени профессора Б.В. Афанасьева ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Бондаренко Сергея Николаевича на диссертационную работу Раджабовой Асият Маликовны «Роль генетических маркеров в прогнозе острых миелоидных лейкозов», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28 – Гематология и переливание крови и 3.3.8 – Клиническая лабораторная диагностика

Актуальность темы диссертационного исследования

Ключевую роль в патогенезе острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) играют цитогенетические и молекулярно-генетические аномалии, определяющие биологические свойства опухолевого клона. Генетические маркеры являются важнейшими факторами прогноза, позволяющими выделять группы пациентов неблагоприятного риска, обосновывать выбор терапевтической тактики, а также показания к проведению аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Внедрение методов высокопроизводительного секвенирования нового поколения (NGS) существенно расширило возможности изучения мутационного профиля заболевания, основанного на комплексной оценке генетического ландшафта, включающего анализ как частых, так и редких генетических аномалий. Однако ряд вопросов, касающихся прогностической значимости влияния

отдельных и комбинированных генетических аномалий на течение заболевания, эффективность терапии, остается недостаточно изученным, что требует дальнейших исследований.

Актуальность темы диссертационного исследования не вызывает сомнений и обусловлена высокой медицинской и социальной значимостью проблемы ОМЛ, характеризующейся выраженной клинико-биологической гетерогенностью, вариабельностью течения, а также недостаточно удовлетворительными результатами лечения. Несмотря на достигнутые успехи в области терапии, прогноз заболевания у значительной части пациентов остается неблагоприятным, что диктует необходимость дальнейшего совершенствования подходов к диагностике, стратификации риска и формированию персонализированного подхода к лечению.

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

Диссертационная работа Раджабовой Асият Маликовны является оригинальным научным трудом, в котором четко сформулированы задачи и достигнута цель исследования – установить роль генетических технологий в верификации диагноза, прогнозировании течения заболевания и выборе персонализированного подхода к лечению пациентов с ОМЛ.

Степень достоверности полученных результатов подтверждается достаточным материалом и длительным периодом наблюдения. В исследование включены данные 311 пациентов с ОМЛ.

Для решения установленных задач в диссертационном исследовании автором использован комплекс современных молекулярно-генетических методов диагностики (кариотипирование, FISH и ПЦР исследования, NGS). Для статистической обработки результатов исследования использовались параметрические и непараметрические методики, а также различные виды

многомерного статистического анализа данных. Выносимые автором на защиту положения четко сформулированы. Выводы и практические рекомендации диссертационного исследования достаточно обоснованы, полностью отражают полученные результаты исследования, соответствуют целям и задачам исследования.

Научная новизна результатов диссертационного исследования

Впервые в проспективном и ретроспективном диссертационном исследовании изучена динамика величины аллельной нагрузки мутантного гена *FLT3-ITD* у пациентов с ОМЛ на фоне различных протоколов лечения (химиотерапия и алло-ТГСК).

Выявлена частота встречаемости и аллельная нагрузка различных мутаций генов с применением метода секвенирования нового поколения. Проведен анализ сопутствующих и взаимоисключающих мутаций. Впервые доказана прогностическая роль мутаций в генах *BCR*, *EZH2*, *KMT2D*, *MGA* и гены, мутации которых были определены у ≥ 2 пациентов), среди которых наиболее неблагоприятное влияние оказывала мутация в гене *MGA* на показатели выживаемости.

Определен пороговый уровень опухолевой мутационной нагрузки, доказана ее прогностическая значимость. Разработан и предложен алгоритм диагностики ключевых неблагоприятных маркеров ОМЛ на основе выявленных генетических характеристик с использованием секвенирования нового поколения, что позволит в будущем оптимизировать подходы к лечению и своевременно определять показания для проведения алло-ТГСК.

Значимость для науки и практики результатов диссертационного исследования

Диссертационное исследование, проведенное Раджабовой А.М., имеет важное научно-практическое значение. Представленные данные, вносят существенный вклад о геномном ландшафте ОМЛ и прогностической роли различных мутаций. Полученные в ходе работы результаты расширяют понимание молекулярной гетерогенности заболевания, выявляя уникальные комбинации драйверных мутаций, определяющие патогенетически особенности течения заболевания и терапевтическую чувствительность отдельных субклонов. Главным итогом работы с точки зрения практической медицины является разработка алгоритма диагностики ключевых неблагоприятных маркеров ОМЛ, что позволяет оптимизировать подходы к лечению в эру таргетной терапии.

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность клиники ФГБУ РосНИИГТ ФМБА.

Оценка содержания, степень завершенности и качество оформления диссертационного исследования

Диссертационное исследование написано в традиционном стиле, состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы с достаточным количеством источников (218 отечественных и зарубежных). Диссертация содержит достаточный объем иллюстрированного материала (43 рисунка и 14 таблицы), способствующий восприятию полученной автором информации.

Во введении представлена актуальность, степень разработанности темы исследования, цель, задачи, научная новизна, научно-практическая ценность, методология и методы исследования, основные положения, степень достоверности и апробация результатов, внедрение результатов. Для

достижения поставленной цели соискателем определены 5 задач, решение которых отражено в результатах собственных исследований.

Первая глава – обзор литературы, изложен на 31 странице текста, где охарактеризован патогенез заболевания, современное представление о роли генетических мутаций, представлены новые подходы к терапии, включая данные многочисленных клинических наблюдений, подтверждающих актуальность выбранной темы исследования.

Во второй главе, посвященной материалам и методам исследования, подробно представлена характеристика включенных в исследование пациентов с ОМЛ, описаны лабораторные методы исследования. Автор дает полную характеристику применяемым в работе молекулярно-генетическим методам исследования.

В третьей главе содержится описание результатов собственных исследований, проиллюстрированное наглядными рисунками и таблицами. Определена величина аллельной нагрузки мутантного гена *FLT3-ITD* в дебюте заболевания, ее влияние на клинические особенности течения заболевания, а также влияние на показатели выживаемости. Изучена динамика АН *FLT3-ITD* на фоне стандартных программ химиотерапии и алло-ТГСК. Отдельное внимание уделено изучению мутационного ландшафта больных ОМЛ. Приводятся данные о частоте встречаемости различных мутаций и их прогностической значимости. В своей работе автор акцентирует внимание на пороговом уровне опухолевой мутационной нагрузки, который составил 4 мутации на каждого пациента. Изучено влияние опухолевой мутационной нагрузки на показатели выживаемости. На основании выявленных закономерностей в диссертационной работе приводится алгоритм диагностики ключевых неблагоприятных маркеров пациентов с ОМЛ.

В заключении соискатель обобщает полученные результаты, сравнивает их с данными других исследований, подводит итог проделанной работы.

Представленные выводы соответствуют цели и задачам, отражают основные результаты диссертационного исследования.

Практические рекомендации логично вытекают из результатов выполненной научной работы и несомненно будут востребованы специалистами.

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертационного исследования. Оформление автореферата соответствует действующим требованиям.

По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ, из них 2 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных в ВАК Министерства науки и высшего образования РФ для публикации основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Основные положения выполненной работы доложены и обсуждены на конференциях различного уровня (городских, всероссийских и международных).

Замечания и вопросы по диссертационной работе

Имеющиеся в диссертации единичные стилистические и орфографические погрешности не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы. Принципиальные замечания к диссертационной работе отсутствуют.

Имеются вопросы уточняющего характера:

1. Чем вы объясняете более выраженную тромбоцитопению у пациентов в группах *FLT3*-TKD+ по сравнению с *FLT3*-ITD+?
2. Как вы интерпретируете отсутствие влияния на длительность безрецидивной выживаемости проведение алло-ТГСК в группе пациентов с мутацией в гене *FLT3*+ и в группе с высокой АН *FLT3*+

Указанные вопросы не носят принципиального характера и не влияют на положительную оценку диссертационной работы.

Заключение

Диссертационное исследование Раджабовой Асият Маликовны «Роль генетических маркеров в прогнозе острых миелоидных лейкозов», выполненное под руководством доктора медицинских наук С.В. Сидоркевича и доктора биологических наук И.С. Мартынкевич, представленное к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28. Гематология и переливание крови, 3.3.8 Клиническая лабораторная диагностика, является самостоятельно завершенной научно-квалификационной работой. По своей актуальности, методическому уровню, объему исследований, научной новизне и практической значимости научно-квалификационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (с изменениями на 16 октября 2024 г.; в редакции, действующей с 01 января 2025 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Раджабова Асият Маликовна, заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28 – Гематология и переливание крови, 3.3.8 – Клиническая лабораторная диагностика.

Отзыв выдан для предъявления в Диссертационный совет Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» 68.1.007.01.

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук, заместитель директора по лечебной работе «Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой», доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования имени профессора Б.В. Афанасьева ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Бондаренко Сергей Николаевич



Подпись руки заверяю: *Бондаренко С.Н.*
Спец. по кадрам: *В.В. Воронин*
05 2025.

Подпись Бондаренко Сергея Николаевича заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ
д.м.н., профессор
Беженарь Виталий Федорович



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачёвой, г. Санкт-Петербург

Адрес учреждения: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8,
Телефон: +7 (812) 338-62-65