

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Басхаевой Галины Александровны на тему:
«Определение мутационного статуса гена *IKZF1* при В-клеточных острых
лимфобластных лейкозах взрослых»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови.

Актуальность и основные положения работы

Молекулярно-генетические маркеры давно и с успехом используются для диагностики и оценки прогноза у пациентов с острыми лейкозами. Делеции в гене *IKZF1* являются важным прогностическим показателем, связанным с неблагоприятным прогнозом у пациентов с Rh-негативным ОЛЛ, вне зависимости от протокола терапии. В то же время в нашей стране, где используются оригинальные отечественные протоколы лечения, подобные исследования у взрослых пациентов с ОЛЛ ранее не проводились. В связи с этим диссертационная работа Басхаевой Галины Александровны представляется чрезвычайно интересной и актуальной.

В исследование взято 67 взрослых пациентов с впервые установленным диагнозом ОЛЛ из В-линейных предшественников (ВП-ОЛЛ), которые были включены в исследования ОЛЛ-2002, ОЛЛ-2009, ОЛЛ-2016, в т.ч. 49 пациентов с Rh-негативным и 18 с Rh-позитивным ОЛЛ. Делеции *IKZF1* были выявлены в ходе ПЦР с детекцией методом фрагментного анализа и подтверждены секвенированием.

Автор показала, частота обнаружения делеций *IKZF1* у больных Rh-позитивным ОЛЛ составляет 56%, что было достоверно выше, чем у пациентов с Rh-негативным ОЛЛ – 18% ($p=0,0097$). Спектр найденных делеций схож с тем, что был найден в европейских странах, за исключением делеций всего гена ($\Delta 1-8$), которые невозможно выявить технологией, использованной в работе. Интересной находкой стало достоверно более частое обнаружение коэкспрессии миелоидных маркеров (CD13 и CD33) при наличии делеций *IKZF1* у пациентов с Rh-негативным ОЛЛ (Отношение шансов = 30.4, 95% ДИ 2.8 – 328.9). Выявлено, что наличие делеций *IKZF1* у пациентов с Rh-негативным ОЛЛ связано с замедленным клиренсом опухолевых бластов и длительным сохранением минимальной остаточной болезни на 70-й день 133 дни терапии. Несмотря на это, эффективность терапии больных Rh-негативным ОЛЛ по протоколам ОЛЛ-2009 и ОЛЛ-2016 существенно не отличалась у больных с наличием делеций *IKZF1* и без них: полная ремиссия была достигнута у 89% и 95%, 3-летняя общая выживаемость составила 100% и 75,8%, безрецидивная выживаемость – 80% и 70,9%, а вероятность развития рецидива – 20% и 26,6%, соответственно ($p>0,05$ во всех случаях).

Полученные данные о взаимосвязи делеций *IKZF1* с динамикой элиминации клиренсом минимальной остаточной болезни открывают перспективы для дальнейшего изучения этого

направления. Исследования на больших когортах больных позволят сделать окончательные выводы о прогностической роли делеций *IKZF1* при использовании протоколов Российской исследовательской группы по изучению ОЛЛ.

Оценка языка и стиля, практическая значимость результатов проведенного исследования

Автореферат написан грамотным литературным языком, выполнен в соответствии с общепринятыми требованиями. Выводы работы соответствуют результатам, тщательно обоснованы. Важными представляются практические рекомендации, вытекающие из содержания работы. Не вызывает сомнения научная новизна, теоретическая и практическая значимость диссертационного исследования. Замечаний по оформлению автореферата нет.

По материалам диссертации опубликовано 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК МОН РФ.

Заключение

Таким образом, представленный автореферат диссертационной работы Басхаевой Галины Александровны «Определение мутационного статуса гена *IKZF1* при В-клеточных острых лимфобластных лейкозах взрослых» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук полностью соответствует Положению о присуждении ученых степеней, утвержденному постановлением Правительства Российской Федерации 24 сентября 2013 года № 842 (с изменениями постановления Правительства Российской Федерации № 335 от 21 апреля 2016 года и № 748 от 2 августа 2016 г. «О внесении изменений в положение о присуждении ученых степеней»), а её автор, Басхаева Галины Александровны, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «Гематология и переливание крови» - 14.01.21.

Доктор медицинских наук,

Заведующий лабораторией молекулярной биологии, иммунофенотипирования и патоморфологии ГАУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница»

Цаур Григорий Анатольевич

Подпись Г.А. Цаура «ЗАВЕРЯЮ»

Начальник отдела по управлению персоналом ГАУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница»

Степухов Сергей Витальевич



29.01.2019