

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Басхаевой Галины Александровны «Определение мутационного статуса гена *IKZF1* при В-клеточных острых лимфобластных лейкозах взрослых», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «Гематология и переливание крови» (14.01.21).

Актуальность темы

Современная терапия острых лимфобластных лейкозов носит риск-адаптированный характер. Такой подход стал возможен благодаря более глубокому пониманию биологических характеристик лейкемических клеток, а также изучению их прогностической значимости. Так, ряд хромосомных перестроек, характеризующихся четко очерченным клиническим и прогностическим значением, легли в основу современной классификации В-клеточных острых лимфобластных лейкозов (В-ОЛЛ). Вместе с тем, у 40% больных В-ОЛЛ известные хромосомные перестройки не выявляются, что затрудняет определение прогноза и выбор адекватной терапии. Кроме того, у части пациентов развиваются рецидивы заболевания. Этими факторами продиктована необходимость более глубокого изучения молекулярно-генетического профиля В-клеточных острых лимфобластных лейкозов.

В ряде исследований при В-клеточном остром лимфобластном лейкозе обнаружение мутаций гена *IKZF1* и персистенция минимальной остаточной болезни (МОБ) являются ключевыми факторами неблагоприятного прогноза. В связи с этим исследование Басхаевой Галины Александровны о роли внутригенных делеций гена *IKZF1* на протоколах Российской исследовательской группы представляется актуальным.

По данным автореферата, диссертационная работа Басхаевой Галины Александровны изложена на 119 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, характеристики больных и методов исследования, результатов и обсуждения, заключения, выводов, списка цитируемой литературы. Список литературы состоит из 12 отечественных и 217 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 12 рисунками, 9 таблицами, включает 2 приложения. Основное содержание диссертации опубликовано в 8 печатных работах. В диссертационной работе проведена оценка результатов лечения и клиренса минимальной остаточной болезни у взрослых

больных В-ОЛЛ в зависимости от наличия внутригенных делеций гена *IKZF1* при использовании неинтенсивного, но постоянного цитостатического воздействия.

Цель, задачи и дизайн исследования четко сформулированы и понятны. В исследование включено 67 больных с впервые установленным диагнозом В-ОЛЛ, которым была выполнена терапия по протоколам ОЛЛ-2009, ОЛЛ-2012, ОЛЛ-2016.

Проведен анализ частоты выявления внутригенных делеций гена *IKZF1* при различных вариантах В-ОЛЛ, представлена характеристика различных типов обнаруженных делеций. Установлено, что при Rh-положительных В-ОЛЛ делеции гена *IKZF1* определяются значительно чаще, чем при Rh-отрицательных В-ОЛЛ. При этом соотношение делеций доминантно-отрицательного типа и делеций, ведущих к утрате функции гена, было практически равным при различных вариантах В-ОЛЛ.

Автором изучены клинико-лабораторные параметры, ассоциированные с внутригенными делециями гена *IKZF1*. Для больных Rh-отрицательным В-ОЛЛ выявлена корреляция делеций с коэкспрессией миелоидных маркеров CD13, CD33 на бластных клетках ($p=0,009$). Проанализирована эффективность лечения больных Rh-отрицательным и Rh-положительным В-ОЛЛ по протоколам Российской исследовательской группы: статистически значимых различий в сроках достижения полной ремиссии, ранней летальности и резистентности к терапии в зависимости от наличия внутригенных делеций гена *IKZF1* не было выявлено.

Проведен сравнительный анализ статуса МОБ у больных с делециями и диким типом гена *IKZF1*, где автор выявил достоверно более медленный клиренс МОБ у больных с делециями *IKZF1*. При оценке долгосрочных результатов терапии по протоколам Российской исследовательской группы у больных Rh-отрицательным и Rh-положительным В-ОЛЛ терапии неблагоприятного прогностического значения делеций *IKZF1* не было установлено. Таким образом, диссертационная работа имеет несомненную научно-практическую значимость, так как определение мутаций гена *IKZF1* представляет возможность целенаправленного использования новых терапевтических подходов при неэффективности стандартного цитостатического лечения.

Оценка языка и стиля диссертации, практическая значимость результатов проведенного исследования

Автореферат написан хорошим литературным языком. Поставленные задачи характеризуются конкретностью, выводы аргументированы и обоснованы. Результаты проведенного исследования имеют научно-практическое значение. Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации могут быть использованы в практической деятельности гематологических стационаров, в исследовательской работе, а также в учебном процессе в медицинских институтах и курсах усовершенствования врачей.

Заключение

Анализ автореферата Басхаевой Галины Александровны позволяет заключить, что диссертационная работа «Определение мутационного статуса гена *IKZF1* при В-клеточных острых лимфобластных лейкозах взрослых» представляет собой завершенное самостоятельное научное исследование как по актуальности проблемы, объёму исследования, так и по новизне и научно-практической значимости полученных результатов. Проведенный анализ автореферата позволяет заключить, что диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 года, с изменениями Постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года №335 и №784 от 02.08.2016 года «О внесении изменений в положение о присуждении ученых степеней», а её автор, Басхаева Галина Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «Гематология и переливание крови» - 14.01.21.

Ведущий научный сотрудник отделения лучевой и лекарственной терапии
гемобластозов МРНЦ им. А.Ф. Цыба –
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России, к.м.н.

Баранова О.Ю.

Подпись Барановой Ольги Юрьевны заверяю:

Ученый секретарь МРНЦ им. А.Ф. Цыба –
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России, к.б.н

Печенина Н.А.

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал
федерального государственного бюджетного учреждения «Научный
медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

249036, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королёва,
д. 4, тел. +7(495) 150-11-22, e-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru, сайт:
www.mrrc.nmicr.ru

04.02.2019