

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Кашлаковой Анастасии Игоревны на тему: «Изучение молекулярно-генетического профиля кроветворных клеток у пациентов с острыми миелоидными лейкозами», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. – Гематология и переливание крови

Острые миелоидные лейкозы – это группа агрессивных злокачественных новообразований системы крови, прогноз при которых обусловлен, в первую очередь, молекулярно-генетическими характеристиками опухолевого клона. Современные чувствительные методы генетического анализа позволяют выявлять генетические нарушения у пациентов с острыми миелоидными лейкозами даже в том случае, если клон клеток с этими нарушениями присутствует в незначительном размере. Учитывая, что у большинства пациентов обнаруживают не одну, а несколько генетических нарушений (хромосомных перестроек, драйверных мутаций, дополнительных сигналов от локусов определённых генов и т.д.), исследование разнообразия молекулярно-генетических аномалий у пациентов с острыми миелоидными лейкозами представляется достаточно актуальной научной задачей. Актуальность этой задачи тем более несомненна, что, несмотря на успехи в изучении биологической подоплеки острых миелоидных лейкозов, сведения о прогностической значимости тех или иных мутаций (например, мутаций генов, ассоциированных с клональным кроветворением), пока что представляют «серую зону»: данные об их прогностической значимости остаются противоречивыми.

Данная диссертационная работа посвящена изучению молекулярно-генетического профиля кроветворных клеток у пациентов с острыми миелоидными лейкозами, получающих терапию в рамках единого протокола лечения Российской исследовательской группы. На собственной выборке (n = 67) было выполнено динамическое изучение мутационного профиля панели генов на разных этапах терапии.

Автором был охарактеризован мутационный статус «драйверных» генов (*FLT3-ITD*, *NPM1*, *CEBPA*) и генов «клонального кроветворения» (*DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*) у пациентов в дебюте заболевания, в ремиссии либо при констатации рефрактерности, в рецидиве заболевания. Выполнен анализ ассоциации исходного молекулярно-генетического профиля кроветворных клеток с эффективностью лечения, показателями общей и безрецидивной выживаемости на сроках наблюдения 2 и 4 года, вероятностью развития рецидива. Было

показано, что при исчезновении в процессе лечения одной и более из исходных генетических мутаций, вероятность развития рецидива на сроке наблюдения 2 года была значимо меньше. Данные динамического исследования аллельной нагрузки мутаций генов были сопоставлены с клиренсом минимальной остаточной болезни, исследованной методом иммунофенотипирования. Было продемонстрировано, что персистенция сочетанных мутаций генов клонального кроветворения может обуславливать повышенный риск развития рецидива, что диктует необходимость комплексной оценки опухолевого клиренса на всех этапах лечения.

Научная добросовестность автора не вызывает сомнений. В работе представлены клинико-лабораторные характеристики пациентов, включённых в исследование, описаны результаты терапии у включённых пациентов, приведены результаты молекулярно-генетических исследований, полученные данные интерпретированы с использованием адекватных математических программ и методик, что подтверждает достоверность полученных результатов и сделанных на основании этого выводов.

Автореферат выполнен в соответствии с общепринятыми требованиями, отражает основные положения диссертации, практическую и научную значимость исследования. Принципиальных замечаний к автореферату нет.

По теме диссертационной работы опубликовано 5 работ в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, а также 15 тезисных сообщений, из которых 7 – в англоязычных сборниках конференций. Основные результаты диссертации докладывались и обсуждались на различных научных конференциях в виде тезисных сообщений, постерных и устных докладов.

Заключение

Анализ автореферата Кашлаковой Анастасии Игоревны позволяет заключить, что диссертация на тему «Изучение молекулярно-генетического профиля кроветворных клеток у пациентов с острыми миелоидными лейкозами», выполненная под руководством доктора медицинских наук Паровичниковой Елены Николаевны, является законченной научно-квалификационной работой, проведенной на высоком методическом и научном уровне. Исходя из содержания автореферата, исследование является актуальным, имеет научную и практическую ценность. Таким образом, диссертация полностью соответствует пунктам 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года №842 (с изменениями и дополнениями в редакции от 18 марта 2023 года), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата

