

Проректор по научной работе
федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени акад. И.П. Павлова»



Министерства здравоохранения Российской Федерации,

д.м.н., доцент

Кулагин Александр Дмитриевич

« 25 » апреля 2025 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертацию 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

Актуальность темы диссертационной работы и ее связь с планами соответствующих отраслей науки

Острые миелоидные лейкозы характеризуются крайним генетическим разнообразием. Генетические нарушения у пациентов с острыми миелоидными лейкозами могут быть представлены устойчивыми хромосомными aberrациями, неклассифицируемыми хромосомными aberrациями, мутациями различных генов. Приобретение кроветворными клетками мутаций генов в ходе старения организма свойственно нормальному гемопоэзу, однако в результате появления некоторых мутаций может формироваться клональное кроветворение – состояние, при котором происходит клональная экспансия потомков клетки, несущей мутации определённых генов. Наличие пула кроветворных клеток с мутациями генов, ассоциированных с клональным кроветворением, может быть основой для развития злокачественных новообразований системы крови, в том числе, острых миелоидных лейкозов. В случае, если формируется лейкоэмический клон, появление мутаций генов, ассоциированных с

клональным кроветворением, и развитие клонального кроветворения является как бы событием «первого порядка». Непосредственным пусковым механизмом для развития опухоли является появление драйверных мутаций – это событие «второго порядка». Гены, ассоциированные с клональным кроветворением, наиболее часто выявляемые у пациентов с острыми миелоидными лейкозами – *DNMT3A*, *TET2* и *ASXL1*.

Современные стратификационные шкалы и классификации острых миелоидных лейкозов ориентированы, в первую очередь, на молекулярно-генетический профиль заболевания, поскольку именно генетические характеристики опухоли определяют прогноз у этих пациентов. Однако нередко определение прогноза и выбор оптимального терапевтического подхода у пациентов с острыми миелоидными лейкозами является сложной задачей, поскольку у большинства пациентов генетические нарушения определяются не изолированно, а в сочетаниях. Направление эволюции сосуществующих опухолевых клонов также может определять прогноз заболевания.

В связи с этим представленная диссертационная работа Кашлаковой Анастасии Игоревны, посвященная изучению генетического ландшафта острых миелоидных лейкозов и его изменений на разных этапах лечения, оценке эффективности терапии, в зависимости от наличия тех или иных генетических нарушений, и изучению эволюции опухолевых клонов у пациентов, получающих терапию в рамках единого протокола Российской исследовательской группы, является актуальной научной задачей.

Новизна исследований и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором диссертационной работы выполнена комплексная оценка молекулярно-генетических нарушений у пациентов с острыми миелоидными лейкозами, получавших программное лечение по единому протоколу Российской исследовательской группы, и сопоставление полученных данных с демографическими и клинико-лабораторными данными, а также с клиренсом минимальной остаточной болезни, исследованной методом иммунофенотипирования. Значительная часть работы посвящена динамическому исследованию мутационного профиля кроветворных клеток у пациентов на разных этапах терапии

При помощи различных методов статистического анализа исследованы прогностическая значимость драйверных генетических мутаций и мутаций генов клонального кроветворения и их связь с вероятностью развития рецидива.

Полученные данные позволили сделать вывод об адекватности выбранного терапевтического подхода.

Значимость для науки и практики

Диссертационная работа имеет несомненную научную и практическую значимость.

Автором было показано, что использование протокола Российской исследовательской группы (два курса индукции ремиссии «7+3», два флударабин-содержащих курса консолидации, выполнение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у 65% пациентов) позволило добиться хороших результатов у пациентов с острыми миелоидными лейкозами, вне зависимости от исходных генетических характеристик опухоли. Отдельные генетические мутации не продемонстрировали прогностического значения, однако 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.

На основании полученных результатов был сделан вывод, что обнаружение исходных мутаций генов, ассоциированных с клональным кроветворением, не требует изменений терапевтического воздействия, однако персистирование сочетанных мутаций указанных генов может обуславливать повышенный риск развития рецидива.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные в диссертационной работе результаты и выводы могут быть использованы в практической деятельности врачей-гематологов для планирования лечения пациентов с острыми миелоидными лейкозами и решения вопроса о необходимости трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, а также убедительно демонстрируют необходимость комплексной оценки опухолевого клиренса на всех этапах лечения.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в обследовании и лечении пациентов, включённых в исследование, разработке дизайна исследования и планировании работы, формировании коллекции биообразцов, выполнении различных молекулярно-генетических исследований, анализе и интерпретации полученных лабораторных данных. Автором самостоятельно выполнен сбор клинических данных по лечению пациентов, включённых в

исследование, анализ литературных данных по теме работы, описание результатов исследования, формулировка научных положений и выводов.

Печатные работы

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.

Структура, содержание и оценка диссертационной работы

Диссертация изложена на 129 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов и их обсуждения, заключения, выводов, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Диссертационная работа проиллюстрирована 25 рисунками, содержит 25 таблиц и 5 приложений (А, Б, В, Г, Д). Список литературы содержит 154 литературных источника: 5 отечественных и 149 зарубежных.

В разделе «Введение» представлена актуальность темы, степень ее разработанности, логично сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

Обзор литературы подробно описывает современные классификации острых миелоидных лейкозов, концепции патогенеза острых миелоидных лейкозов, представляет подробную характеристику наиболее частых и значимых генетических мутаций, выявляющихся при этом заболевании. Детально описан процесс формирования клонального кроветворения и его значение при развитии лейкемии. Разъяснена значимость отслеживания клиренса минимальной остаточной болезни различными методами, дана характеристика основных терапевтических подходов у пациентов с острыми миелоидными лейкозами.

В разделе «Материалы и методы» приведены характеристики пациентов, включённых в работу, описан протокол «ОМЛ-21», в рамках которого включённые пациенты получали лечение, представлен дизайн диссертационного исследования, подробно описаны методы молекулярно-генетического анализа, использовавшиеся в работе. Акцент сделан на методе высокопроизводительного секвенирования, который применяли для исследования мутационного статуса генов клонального кроветворения. Дана характеристика применявшимся методам статического анализа.

В разделе «Результаты» описаны результаты лечения у пациентов с острыми миелоидными лейкозами, включённых в исследование, описаны исходные молекулярно-генетические характеристики опухоли, их связь с демографическими и клинико-лабораторными данными, приведены результаты однофакторного и многофакторного анализа по оценке влияния выявленных генетических мутаций на эффективность терапии, общую и безрецидивную выживаемость, вероятность развития рецидива. Наиболее детально описан мутационный статус генов клонального кроветворения. Далее охарактеризовано изменение генетического ландшафта у пациентов на этапе после 2-го курса терапии и в рецидиве заболевания, полученные результаты соотнесены с клиренсом минимальной остаточной болезни, исследованной методом иммунофенотипирования, показана прогностическая значимость о появлении или исчезновении мутаций генов в процессе лечения.

Заключение и выводы, сформулированные автором диссертационной работы, отражают основные результаты выполненной работы.

Недостатки по содержанию и оформлению работы

Работа заслуживает положительной оценки. Отмечена высокая научно-практическая значимость как для врачей клинической практики, так и для дальнейших фундаментальных исследований. Обоснованность и достоверность сформулированных в диссертации научных положений и выводов не вызывает сомнений. Существенных замечаний по смыслу проведенного исследования, научной новизне и выбору методических подходов нет.

Заключение

Диссертация работа Кашлаковой Анастасии Игоревны 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, в которой решается актуальная для гематологии научно-практическая задача по планированию лечению у пациентов с острыми миелоидными лейкозами, в зависимости от молекулярно-генетического профиля заболевания.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости, объёму и достоверности полученных результатов диссертация полностью соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года №842 (с изменениями от

