

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Котовой Екатерины Сергеевны на тему: «Полиморфизмы генов *TPMT*, *NUDT15* и особенности метаболизма 6-меркаптопурина у взрослых больных Rh-негативными острыми лимфобластными лейкозами/лимфомами», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28 – «Гематология и переливание крови».

Внедрение персонализированного подхода в терапии взрослых больных Rh-негативными острыми лимфобластными лейкозами/лимфомами с предиктивной целью определения как эффективности химиотерапевтического воздействия, так и токсичности является несомненно актуальным.

Диссертационная работа Котовой Екатерины Сергеевны посвящена оценке значения полиморфизмов генов *TPMT* и *NUDT15* у взрослых больных Rh-негативными острыми лимфобластными лейкозами/лимфомами при неинтенсивном, но постоянном цитостатическом воздействии (лечение по протоколу ОЛЛ-2016).

Автором было показано, что полиморфизмы генов *TPMT*, *NUDT15* были выявлены у 16,67% (15 из 90) взрослых больных Rh-негативными острыми лимфобластными лейкозами/лимфомами.

В результате проведенной работы продемонстрировано, что у взрослых больных Rh-негативными острыми лимфобластными лейкозами/лимфомами, у которых выявлены полиморфизмы генов *TPMT* или *NUDT15*, «полученная» доза 6-меркаптопурина была меньше только на консолидации IV при лечении по протоколу ОЛЛ-2016. Вместе с этим, продемонстрировано, что у этой группы больных в динамике накопление дозы препарата (после 100 дня терапии) происходило менее интенсивно по сравнению с группой больных с «диким» типом исследуемых полиморфизмов генов. Показания к снижению дозы 6-меркаптопурина на 50% были достоверно чаще у группы больных с

аллельными вариантами *TPMT* или *NUDT15* только на консолидации IV при лечении по протоколу ОЛЛ-2016. Статистически достоверных различий частоты отмены 6-меркаптопурина между анализируемыми группами не получено. В мультивариантном анализе подтверждено, что наличие исследуемых полиморфизмов генов не является дополнительным фактором риска развития рецидива заболевания.

В результате тщательного анализа, автором не было отмечено достоверной закономерности развития осложнений у взрослых больных Ph-негативными острыми лимфобластными лейкозами/лимфомами на всех этапах терапии по протоколу ОЛЛ-2016 в зависимости от мутационного статуса генов *TPMT*, *NUDT15*.

В диссертационное исследование Котовой Екатерины Сергеевны включено достаточное число больных (n=90). В работе использованы современные методы исследования и статистической обработки данных.

Полученные Котовой Екатериной Сергеевной результаты диссертационной работы достоверны, выводы и заключения обоснованы.

Автореферат выполнен в соответствии с общепринятыми требованиям Высшей аттестационной комиссии, отражает основные положения диссертации, в нем присутствует достаточное количество иллюстративного материала. Принципиальных замечаний к автореферату нет.

По теме диссертации опубликовано 18 работ, из них 5 статей, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации. Одна статья опубликована в иностранном журнале, 12 тезисов.

Заключение

Анализ автореферата диссертации Котовой Екатерины Сергеевны позволяет заключить, что диссертационная работа на тему: «Полиморфизмы

генов *TPMT*, *NUDT15* и особенности метаболизма 6-меркаптопурина у взрослых больных Rh-негативными острыми лимфобластными лейкозами/лимфомами», выполненная под руководством доктора биологических наук Сударикова Андрея Борисовича и кандидата медицинских наук Алешиной Ольги Александровны, является законченной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком методическом уровне.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, диссертационная работа Котовой Екатерины Сергеевны полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства РФ от 26.09.2013 г. №842 «О порядке присуждения ученых степеней» (с изменениями и дополнениями) в редакции от 26.01.2023 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, достойна присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28 – «Гематология и переливание крови».

Кандидат медицинских наук,
доцент кафедры гематологии, трансфузиологии
и трансплантологии с курсом детской
онкологии факультета послевузовского
образования имени профессора
Б.В. Афанасьева «Первый Санкт-Петербургский
государственный
медицинский университет
им. академика И.П. Павлова»

Попова Марина Олеговна

«28» апреля 2023 г.



Подпись руки заверяю:	<u>Александрова</u>
Спец. по кадрам	<u>В. Юмашова</u>
«28»	04 2023