

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Котовой Екатерины Сергеевны  
«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.

Диссертационная работа Котовой Екатерины Сергеевны посвящена актуальной проблеме – изучению генетических предикторов миелотоксичности у взрослых больных Rh-негативными острыми лимфобластными лейкозами/лимфомами, получающих лечение по протоколу ОЛЛ-2016. В результате тщательного выполненного анализа, автором было показано, что наиболее частым осложнением на всех этапах лечения, при неинтенсивном, но постоянном цитостатическом воздействии, является лейкоцитопения 3-4 степени. Одним из препаратов, применяющимся у взрослых больных Rh-негативными острыми лимфобластными лейкозами/лимфомами в течение длительного времени и обладающим миелосупрессивным действием, является 6-меркаптопурин. В связи с этим, Котова Е.С. делает логичный и обоснованный вывод о необходимости изучения частоты встречаемости полиморфизмов генов *TPMT* и *NUDT15*, которые кодируют ключевые ферменты метаболизма 6-меркаптопурина, у этих больных. Опубликованные результаты исследований, посвященных этой теме, демонстрируют противоречивые данные как о более частой диагностике нежелательных лекарственных реакций при терапии 6-меркаптопурином, так и о более частых показаниях к снижению дозы или отмены препарата у больных с полиморфизмами генов *TPMT* и/или *NUDT15*.

В диссертационное исследование было включено 90 взрослых больных с впервые установленным диагнозом Rh-негативного острого лимфобластного лейкоза/лимфомы.

Методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции в реальном времени полиморфизмы *TPMT* были выявлены у 10 (11,11%) больных, *NUDT15* – у 5 (5,56%).

Автором подробно описаны критерии модификации дозы 6-меркаптопурина, формула расчета «полученной» дозы препарата, что не подвергает сомнению полученные Котовой Е.С. результаты о достоверных различиях «полученной» дозы 6- меркаптопурина и кратности ее снижения на 50% на этапе консолидации IV у взрослых больных Rh-негативными острыми лимфобластными лейкозами/лимфомами в зависимости от мутационного статуса генов *TPMT*, *NUDT15*.

На разных этапах лечения по протоколу ОЛЛ-2016 был выполнен анализ профиля токсичности, развивающейся на терапии 6-меркаптопурином, у всех взрослых больных, включённых в исследование. Изначально создавалось впечатление о наличии некоторых ассоциаций между частотой развития гематологической и негематологической токсичности и мутационным статусом генов *TPMT*, *NUDT15*. При этом, автор справедливо акцентирует внимание на отсутствии четкой закономерности в диагностике этих осложнений на всех этапах терапии, что позволило сделать вывод о сопоставимой токсичности в анализируемых группах.

При определении концентраций метаболитов 6-меркаптопурина (6-тиогуаниновые нуклеотиды и 6-метилмеркаптопурин) в эритроцитах методом высокоэффективной жидкостной хроматографии Котовой Е.С. продемонстрировано, что не только значения концентраций 6-метилмеркаптопурина различаются в зависимости от мутационного статуса гена *TPMT* у взрослых больных Ph-негативными острыми лимфобластными лейкозами/лимфомами, но и то, что их значения коррелируют с показателями АЛТ и АСТ, что, безусловно, имеет важное клиническое значение.

В ходе данного диссертационного исследования было подтверждено, что у взрослых больных Ph-негативными острыми лимфобластными лейкозами/лимфомами наличие полиморфизмов генов *TPMT* или *NUDT15* не является дополнительным неблагоприятным фактором при оценке долгосрочных результатов терапии при лечении по протоколу ОЛЛ-2016.

Достоверность полученных данных, логичность их изложение и обоснованность выводов не вызывают сомнений.

Автореферат выполнен в соответствии с общепринятыми требованиями Высшей аттестационной комиссии, полностью отражает основные положения диссертации и содержит необходимый для понимания работы иллюстративный материал. Замечаний к автореферату нет.

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

### **Заключение**

Диссертационная работа, выполненная Котовой Екатериной Сергеевной на тему: «Полиморфизмы генов *TPMT*, *NUDT15* и особенности метаболизма 6-меркаптопурина у взрослых больных Ph-негативными острыми лимфобластными лейкозами/лимфомами»,

