

Отзыв

на автореферат диссертационной работы Зарубиной Ксении Игоревны на тему «Молекулярно-генетические маркеры эффективности химиотерапевтического воздействия у больных острыми лимфобластными лейкозами», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови

Диссертационная работа Зарубиной К.И. связана с одним из фундаментальных направлений современной персонализированной медицины - изучением патогенетического и прогностического значения соматических и герминальных мутаций при гемобластозах. В диссертационной работе была оценена частота встречаемости, спектр и прогностическое значение мутаций в генах *NRAS*, *KRAS* сигнального каскада RAS/RAF/MEK/ERK, генов *JAK2*, *CRLF2* сигнального каскада JAK/STAT и мутаций гена *TP53* у взрослых больных острыми лимфобластными лейкозами.

В исследование было включено 186 взрослых больных с впервые выявленным ОЛЛ (В-ОЛЛ (n=95), Ph-позитивный ОЛЛ (n=27), Т-ОЛЛ (n=64)), которые проходили лечение с марта 2009 г. по январь 2020 г. В проспективный анализ было включено 126 пациентов, в ретроспективный – 60. В исследование также включено 39 больных с рецидивами (В-ОЛЛ (n=22), Ph-позитивный ОЛЛ (n=7), Т-ОЛЛ (n=10)). Для больных, биологический материал которых был доступен для исследования, было выполнено сопоставление мутационных изменений в парах «*de novo*-рецидив». В проспективный анализ было включено 18 пациентов, в ретроспективный – 21.

Автором было показано, что мутации в генах сигнальных каскадов RAS/RAF/MEK/ERK (*KRAS*, *NRAS*) у больных *de novo* Ph-негативными В-клеточными ОЛЛ ассоциированы с ранней летальностью, связанной с терапией. В работе показано, что определение мутаций генов *NRAS* и *KRAS* методом секвенирования по Сэнгеру является крайне важным, так как

позволяет быстро выявить дополнительные молекулярные маркеры у взрослых больных *de novo* Rh-негативными В-клеточными ОЛЛ, необходимые для выбора оптимального лечения с включением таргетных (ингибиторов тирозинкиназ) и иммунных препаратов (блинатумомаб).

Было показано, что у больных Rh-негативным В-клеточным ОЛЛ с мутацией гена *TP53* результаты терапии статистически значимо хуже ($p=0,034$). При этой мутации гена *TP53* были обнаружены, главным образом, у больных В-клеточным ОЛЛ (11,2 %). У большинства больных В-клеточным ОЛЛ мутация в гене *TP53* носила герминальный характер.

Автореферат диссертационной работы написан хорошим литературным языком. Материалы автореферата изложены в соответствии с общепринятыми требованиями. Автореферат отражает основные положения диссертации и содержит необходимый для понимания сути работы иллюстрированный материал. Принципиальных замечаний по автореферату нет.

Несомненно, работа заслуживает положительной оценки в связи с безусловной значимостью решенных проблем и их фундаментального значения для современной биологии, а сам автор присуждения ему ученой степени кандидата медицинских наук.

Заключение

Диссертационная работа Зарубиной Ксении Игоревны на тему «Молекулярно-генетические маркеры эффективности химиотерапевтического воздействия у больных острыми лимфобластными лейкозами», выполненная под руководством д.м.н. Паровичниковой Елены Николаевны является законченной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком научном и методическом уровне. Актуальность, научная новизна и практическая ценность имеют существенное значение для гематологии.

Таким образом, диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней»,

утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 года (в редакции постановлений Правительства РФ № 335 от 21 апреля 2016 года, №748 от 02 августа 2016 года, №650 от 29 мая 2017 года, №1024 от 28 августа 2017 года и №1168 от 01 октября 2018 года «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»), предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата наук, а ее автор заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови.

Заведующая лабораторией цитогенетики
и молекулярной генетики ФГБУ
«НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России,
кандидат медицинских наук,

Ольшанская Юлия Вячеславовна
«14» _____ апреля _____ 2021 г.

Подпись к.м.н. Ольшанской Юлии Вячеславовны заверяю

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им.Дмитрия Рогачева» Минздрава России,
д.м.н., профессор



Спиридонова Е.А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России)

Адрес: ул. Саморы Машела, д. 1, г. Москва, ГСП-7, 117997

Адрес электронной почты: info@fnkc.ru

Телефон: +7 495 287 65 88

Официальный сайт: <http://www.fnkc.ru/>