

ОТЗЫВ

На автореферат диссертационной работы Зарубиной Ксении Игоревны «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. посвящена изучению исследованию частоты и прогностического значения мутаций в генах *NRAS*, *KRAS* сигнального каскада RAS/RAF/MEK/ERK, *JAK2*, *CRLF2* сигнального каскада JAK/STAT и мутаций гена *TP53* у взрослых больных острыми лимфобластными лейкозами, их связи с прогнозом, течением и развитием данного заболевания. Также изучено изменение мутационного статуса этих генов в рецидиве заболевания и выполнено сопоставление этих изменений с больными *de novo* ОЛЛ.

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 ($p=0,008$). Важно отметить, что детекция мутаций генов *NRAS* и *KRAS* методом секвенирования по Сэнгеру является крайне важным подходом, так как позволяет быстро выявить дополнительные молекулярные маркеры у взрослых больных *de novo* Ph-негативными В-клеточными ОЛЛ, необходимые для выбора оптимального лечения с включением таргетных (ингибиторов тирозинкиназ) и иммунных препаратов (блинатумомаб).

Продемонстрировано, что мутации гена *TP53* были обнаружены, главным образом, у больных В-клеточным ОЛЛ (11,2 %). Все выявленные мутации клональны и основная их часть у больных В-клеточным ОЛЛ носит герминальный характер и ассоциирована с синдромом Ли-Фраумени. Установлено, что наличие мутации гена *TP53* имеет прогностическое

значение, достоверно ухудшая как непосредственные (частота достижения полных ремиссий), так и отдаленные результаты лечения. Последнее диктует необходимость разработки новых терапевтических подходов и обязательного включения в программу лечения трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток.

На основании сравнительного изучения мутационного статуса изучаемых генов в дебюте ОЛЛ и в рецидиве ОЛЛ показано, что с течением заболевания происходит смена опухолевых клонов, доминирующий в дебюте клон становится минорным.

Автореферат диссертационной работы написан хорошим литературным языком, имеет стандартное оформление, в работе содержатся информативные таблицы и рисунки, позволяющие четко оценить результаты выполненной научно-исследовательской работы. Принципиальных замечаний по автореферату не отмечено.

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.

Заведующий отделом лекарственного лечения злокачественных новообразований,

доктор медицинских наук

Фалалеева Наталья Александровна

«26» апреля 2021 г.



Подпись д.м.н. Н.А. Фалалеевой «заверяю»

ученый секретарь МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиала

ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

к.б.н. Н.А. Печенина



Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал
федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный
медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства
здравоохранения Российской Федерации (МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России)

Адрес: 249031, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул.
Маршала Жукова, д. 10

Адрес электронной почты: mrrc@mrrc.obninsk.ru

Телефон: 8(484) 399-31-30, (484) 399-31-15

Официальный сайт: <https://mrrc.nmicr.ru/>