

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО  
«Первый Санкт-Петербургский  
государственный медицинский  
университет имени акад. И.П. Павлова»  
Министерства здравоохранения

Российской Федерации

академик РАН, д.м.н., профессор

Ю. С. Полушин



5 апреля 2021 года

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертационной работы Зарубиной Ксении Игоревны на тему: «Молекулярно-генетические маркеры эффективности химиотерапевтического воздействия у больных острыми лимфобластными лейкозами» представленной на соискание степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.21 – гематология и переливание крови.

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

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) представляет собой крайне гетерогенную в отношении биологических свойств группу злокачественных заболеваний системы крови, характеризующихся неконтролируемой пролиферацией предшественников В- и Т-лимфоцитов в костном мозге, периферической крови и других органах. Очевидна генетическая гетерогенность *de novo* ОЛЛ взрослых больных. Прогресс в терапии ОЛЛ стал возможен благодаря пониманию определенных биологических механизмов заболевания, основанному на систематическом анализе генетического профиля ОЛЛ и внедрению на основе этого анализа патогенетических препаратов.

Проблема гетерогенности ОЛЛ была обозначена еще в эпоху «догеномной» эры. Генетические нарушения, детектируемые методами кариотипирования, флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), различными вариантами полимеразной цепной реакции (ПЦР), позволили выявить генетические маркеры заболевания и подразделить ОЛЛ на четко установленные, прогностически значимые подтипы, которые используются для стратификации риска и классификации.

Генетическая характеристика клонов, лежащих в основе рецидива ОЛЛ позволяет выявлять фундаментальные механизмы развития опухолевого клона при рецидиве заболевания. Поскольку в большинстве случаев опухолевые клетки при рецидиве менее чувствительны к терапии, чем в дебюте заболевания, то попарное сравнение молекулярно-генетических характеристик лейкозных клеток в дебюте заболевания и при рецидиве имеет большое значение для определения механизмов резистентности к проводимой терапии. Изучение генетического профиля создает основу для применения индивидуально подобранных таргетных препаратов. Развитие исследований в данном направлении позволяет улучшать результаты лечения больных как за счет внедрения новых методов лечения, так и за счет усовершенствования методов ранней диагностики рецидива.

В связи с вышеописанным, представленная диссертационная работа Зарубиной Ксении Игоревны по изучению молекулярно-генетических маркеров эффективности химиотерапевтического воздействия у больных острыми лимфобластными лейкозами представляется интересной и, несомненно, актуальной.

### **Научна новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научная новизна диссертационной работы, прежде всего, состоит в представленных автором данных о молекулярно-генетической характеристике ОЛЛ взрослых.



Оценена прогностическая значимость активирующих мутаций генов сигнальных каскадов RAS/RAF/MEK/ERK (*KRAS*, *NRAS*) и JAK/STAT (*JAK2*, *CRLF2*) у больных *de novo* Ph-негативными В-клеточными ОЛЛ. 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.

Установлено, 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).

Определена частота обнаружения мутаций гена *TP53* у всех анализируемых больных ОЛЛ, которая составила 7,8 %. Показано, что мутации гена *TP53* детектируются, 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.

Показано, что у больных В-клеточным ОЛЛ с мутациями гена *TP53* медленнее по сравнению с больными без мутаций (медиана 45 дней против 35 дней) и в меньшем проценте случаев (70,4% против 90,6 %) достигается полная ремиссия заболевания ( $p = 0,0338$ ).

Выявлены две новые мутации гена *TP53*: инсерция (с.847insCCC) и делеция (с.397\_412del16).

Результаты проведенной работы соответствуют целям и задачам, поставленным в исследовании, и полностью отражены в выводах.

### **Практическая значимость полученных автором диссертации результатов для науки и практики**

Автором показано, что детекция мутаций генов *NRAS* и *KRAS* является дополнительным диагностическим критерием, который позволяет

осуществлять выбор прецизионного противоопухолевого воздействия с включением таргетных препаратов (ингибиторов тирозинкиназ) у взрослых больных как с *de novo* Ph-негативными В-клеточными ОЛЛ, так и с рефрактерными формами и рецидивами.

Обнаружение мутаций гена *TP53* у взрослых больных *de novo* ОЛЛ позволяет быстро и четко определять показания к выполнению алло-ТГСК, а также выделять носителей герминальных мутаций (синдром Ли-Фраумени).

Результаты исследования учитывались в ходе разработки практических рекомендаций и протоколов химиотерапии ОЛЛ в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Таким образом, исследование, выполненное Зарубиной Ксенией Игоревной, имеет несомненную научную и практическую значимость.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Полученные результаты исследования и сформулированные в диссертационной работе Зарубиной Ксении Игоревны выводы, научные положения и практические рекомендации расширяют представления об изменениях фундаментальных биологических процессов в опухолевых клетках больных ОЛЛ. Результаты, полученные в рамках диссертационной работы, имеют как фундаментальное, так и прикладное значение для клинической гематологии и создают основу для проведения будущих научных исследований, посвящённых исследованию биологии ОЛЛ и изучению факторов, ответственных за развитие рецидива.

### **Структура и объем диссертации**

Работа изложена на 172 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы результаты и обсуждение, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, а также



приложения. Библиографический указатель содержит 349 источников. Работа проиллюстрирована 21 рисунком и 17 таблицами.

### **Печатные работы**

По теме диссертации опубликовано 48 научных работ, из них 9 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

### **Недостатки по содержанию и оформлению работы**

Работа заслуживает положительной оценки. Отмечена высокая научно-практическая ценность диссертационной работы. Существенных замечаний по поставленным в работе целям и задачам, выбору методических подходов и обоснованности выдвинутых автором положений и выводов нет.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Зарубиной Ксении Игоревны на тему: «Молекулярно-генетические маркеры эффективности химиотерапевтического воздействия у больных острыми лимфобластными лейкозами», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой решается актуальная для гематологии научно-практическая задача.

Таким образом, по своей актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, а также объему и уровню проведенного исследования, диссертация полностью соответствует п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» от 24.09. 2013г., №842 (с изменениями от 26.05.2020 г., № 751) утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор

Зарубина Ксения Игоревна заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.21 – гематология и переливание крови.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО имени профессора Б.В. Афанасьева ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, протокол №2021/04-05 от 02 апреля 2021 года.

Заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО имени профессора Б.В. Афанасьева,  
Директор НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой,  
ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»  
Минздрава России

д.м.н.



*[Handwritten signature]*

Александр Дмитриевич Кулагин

197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8,  
тел. 8(812) 338-78-95, e-mail: info@lspbgmu.ru; https://www.lspbgmu.ru/ru/

|                       |                     |
|-----------------------|---------------------|
| Подпись руки заверяю: | <i>Кулагин А.Д.</i> |
| Специалист по кадрам  | <i>Е.В. Руденко</i> |
| « 07 »                | 04 2021 г.          |