

«УТВЕРЖДАЮ»

**Проректор по научной работе
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России (Пироговский университет)
д.б.н., профессор РАН Д.В. Ребриков**



" 01 " ноября 2024 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Федерального государственного автономного образовательного учреждения
высшего образования «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации**

Диссертация на тему: «Клинико-лабораторные и генетические предикторы эффективности долгосрочной таргетной терапии первичного и вторичного миелофиброза» выполнена на кафедре онкологии, гематологии и лучевой терапии ИМД Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В период подготовки кандидатской диссертации соискатель Мурзабекова Марет Ахметовна была прикреплена к кафедре онкологии, гематологии и лучевой терапии ИМД ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (договор № 13сд/24в от 26.03.2024г.).

Работала в должности врача-гематолога Центра амбулаторной гематологической помощи Московского городского гематологического центра Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московского многопрофильного научно-клинического центра имени С.П. Боткина до 05.2023г.

С 06.2023 г. работает в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Ставропольского края «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер», заведующей отделением гематологии (гематологии и химиотерапии), врач-гематолог высшей квалификационной категории (выписка из приказа Министерства здравоохранения Ставропольского края от 14.12.2021г. № 01-05\1737)

В 2004 г. окончила лечебный факультет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «лечебное дело».

В 2006 г. окончила ординатуру по специальности «гематология» на кафедре гематологии и трансфузиологии с курсом клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики ФПК и ППС Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Справка № 0009 о сдаче кандидатских экзаменов по истории и философии науки, иностранному языку, гематологии и переливанию крови выдана от 28.02.2024г. ФГБОУ ВО «Ростовского государственного медицинского университета» Минздрава России.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, Виноградова Ольга Юрьевна, профессор кафедры гематологии, онкологии и лучевой терапии ИМД Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный

исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Актуальность исследования.

Диагностика миелофиброза базируется на интеграции клинических, морфологических и генетических методов исследования. Основным методом диагностики остаётся гистологическое исследование костного мозга. Однако всё большее значение приобретают молекулярно-генетические методы, которые определяют прогноз и течение заболевания. Более того, обнаруженные специфические молекулярно-генетические маркеры представляют собой перспективные мишени для разработки и применения патогенетической таргетной терапии. В настоящее время таргетная терапия является наиболее перспективной для лечения миелофиброза. Единственный вошедший в широкую клиническую практику и зарегистрированный в России таргетный препарат – ингибитор янускиназ руксолитиниб. Вместе с тем долгосрочных наблюдений терапии руксолитинибом больших когорт пациентов вне рамок рандомизированных клинических исследований немного. Актуальность рецензируемого исследования определяется тем, что автор впервые исследовала, проанализировала и оценила долгосрочные результаты таргетной терапии миелофиброза, а также определила ключевые предикторы эффективности лечения, включая гендерно-возрастные, клинико-лабораторные, морфологические, цитогенетические и молекулярно-генетические маркеры.

Связь с планом научных работ (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России).

Диссертационная работа М.А. Мурзабековой выполнена в соответствии с основными направлениями программы научных исследований ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Конкретное личное участие автора в получении научных результатов.

Вклад диссертанта заключается в анализе научной литературы по тематике исследования, обследовании, диагностике и лечении включенных в исследование пациентов, формировании базы данных исследования. В процессе работы автором были проведены сбор и анализ данных историй болезни, амбулаторных карт, выписок из медицинской документации, заполнялась электронная база данных больных классическими Ph - негативными миелопролиферативными новообразованиями. Автор участвовал в сборе и консервировании биообразцов. На основании результатов молекулярно-генетических исследований, таких как полимеразная цепная реакция (ПЦР), секвенирование по методу Сенгера и высокопроизводительное секвенирование нового поколения (NGS) автором проведен анализ и интерпретации полученных данных, статистический анализ с учетом особенностей полученной выборки. Вклад автора состоял также в адекватном описании полученных результатов и формировании выводов, в подготовке и публикации статей в научно-практических журналах, в представлении результатов на научно-практических конференциях.

Степень достоверности научных положений, выводов, рекомендаций.

Результаты получены на репрезентативной выборке с использованием адекватных цитогенетических и молекулярно-генетических методов исследования, подвергнутых адекватным методам статистической обработки. Научные положения и практические рекомендации основаны на полученных в ходе работы результатах, научно обоснованы. Выводы аргументированы, вытекают из полученных автором результатов и соответствуют задачам исследования.

Степень научной новизны.

В диссертационном исследовании Мурзабекова М.А. впервые представила результаты долгосрочного нерандомизированного

одноцентрового клинического исследования применения руксолитиниба у большой когорты пациентов с миелофиброзом, что является самым большим опытом применения таргетной терапии миелофиброза в нашей стране; определила параметры, влияющие на исход таргетной терапии МФ: гендерно-возрастные, клинико-гематологические, морфологические, а также выявила взаимосвязь цитогенетических и молекулярно-генетических характеристик МФ, которая демонстрирует влияние на результативность терапии руксолитинибом.

Практическая значимость.

Практическая значимость диссертационного исследования определяется тем, что автор вносит существенный вклад в развитие новых представлений о факторах прогноза миелофиброза при терапии руксолитинибом, что крайне значимо для последующей выработки тактики лечения больных с данной патологией. Данное исследование выявило генетические маркеры, которые оказывают негативное влияние на эффективность терапии руксолитинибом и способствуют углублению понимания рисков, связанных с лечением миелофиброза, и имеют важное значение для работы клинициста.

Ценность научных работ соискателя.

Опубликованные результаты исследования показали, что таргетная терапия руксолитинибом позволяет получить высокий уровень ответа у пациентов с первичным и вторичным миелофиброзом, резистентных к стандартному лечению: к году терапии полный клинико-гематологический ответ достигнут у 34%, частичный - у 21% и стабилизация заболевания - у 34% больных. Медиана величины аллельной нагрузки JAK2 V617F за время наблюдения пациентов с данной мутацией снизилась от исходной величины более чем на 50% у половины больных. Применение руксолитиниба у пациентов с резистентными формами миелофиброза позволяет достигнуть

высоких показателей выживаемости: 5-летняя ВБП составила 32%, 5-летняя ОВ - 53%. Медиана ВБП соответствовала 28 мес., медиана ОВ не достигнута. К неблагоприятным факторам, влияющим на ВБП резистентных к стандартной терапии пациентов с миелофиброзом, при терапии руксолитинибом относятся: возраст старше 60 лет, группа высокого риска по шкале DIPSS, предшествующая терапия гидроксикарбамидом, количество лейкоцитов перед началом терапии руксолитинибом $\geq 15 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$, уровень Hb < 100 г/л, степень фиброза 2 или 3, отсутствие позитивной динамики аллельной нагрузки JAK2 в процессе лечения, количество патогенных мутаций ≥ 2 , наличие патогенной мутации SETBP1, имеющих неблагоприятное значение. Отсутствие этих факторов, а также предшествующая терапия интерфероном – альфа имеют позитивное на ВБП. Наличие драйверной мутации в гене MPL или TNS статус негативно влияют на выживаемость без развития бластного криза. Патогенные и неопределенные недрайверные мутации неблагоприятно влияют на выживаемость без прогрессии, протекающей без БК. Предикторами снижения ОВ пациентов с первичным и вторичным миелофиброзом, получающих терапию руксолитинибом относятся: возраст старше 60 лет, высокие (промежуточная-2 и высокая) группы риска по шкале DIPSS, вторичный характер миелофиброза (постполицитемический), количество лейкоцитов $\geq 15 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$, уровень Hb < 100 г/л, степень фиброза МФ3, TNS статус, аллельная нагрузка CALR до начала терапии руксолитинибом $\geq 50\%$, отсутствие позитивной динамики аллельной нагрузки JAK2 в процессе лечения, количество патогенных мутаций ≥ 2 -х, наличие патогенных мутаций генов ASXL1 и SETBP1. Отсутствие этих факторов имеет позитивное влияние на ОВ.

Внедрение полученных результатов исследования в практику.

Результаты диссертационного исследования Мурзабековой М.А. внедрены в практическую деятельность центра амбулаторной гематологической помощи

Московского городского гематологического центра, дневного и круглосуточных стационаров Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московского многопрофильного научно-клинического центра имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы.

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах.

Основные положения диссертационной работы Мурзабековой М.А. отражены в 7 публикациях, из них 3 - рецензируемых изданиях ВАК:

- Мурзабекова М.А. Марченко Я.М., Шихбабаева Д.И., Виноградова О.Ю. Генетические аспекты классических Rh-негативных миелопролиферативных новообразований (обзор литературы). Гематология Трансфузиология Восточная Европа, 2024, том 10, № 2, стр. 210-218.
- Виноградова О.Ю., Панкрашкина М.М., Неверова А.Л., Шихбабаева Д.И., Мурзабекова М.А., Черников М.В., Попова А.В., Косенкова В.П., Егорян Л.Б., Птушкин В.В. Клинико-гематологические факторы прогноза эффективности применения руксолитиниба при первичном и вторичном миелофиброзе. Результаты проспективного одноцентрового исследования. Онкогематология. 2024;19(3):16-33.
- Виноградова О. Ю., Мурзабекова М. А., Панкрашкина М. М., Шихбабаева Д. И., Неверова А. Л., Черников М. В., Кобзев Ю. Н., Малахо С. Г., Попова А. Г., Косенкова В. П., Егорян Л. Б., Кречетова А. В., Птушкин В.В. Факторы прогноза результатаивности таргетной терапи миелофиброза. Сборник тезисов Объединенного VII Конгресса гематологов России и IV Конгресса трансфузиологов России. Журнал гематология и трансфузиология, 2024; том 69; №2, стр.27.
- Егорян Л. Б., Виноградова О. Ю., Мошетова Л. К., Шихбабаева Д. И., Черников М. В., Мурзабекова М. А., Панкрашкина М. М., Неверова А. Л., Птушкин В.В. Офтальмологические проявления у пациентов с первичным,

посттромбоцитемическим и постполицитемическим миелофиброзом. Сборник тезисов Объединенного VII Конгресса гематологов России и IV Конгресса трансфузиологов России. Журнал гематология и трансфузиология, 2024; том 69; №2, стр.104.

- Панкрашкина М. М., Виноградова О. Ю., Шихбабаева Д. И., Мурзабекова М. А., Черников М. В., Неверова А. Л., Птушкин В.В. Результаты таргетной терапии пациентов с истинной полицитемией. Сборник тезисов Объединенного VII Конгресса гематологов России и IV Конгресса трансфузиологов России. Журнал гематология и трансфузиология, 2024; том 69; №2, стр.104. Сборник тезисов Объединенного VII Конгресса гематологов России и IV Конгресса трансфузиологов России. Журнал гематология и трансфузиология, 2024; том 69; №2, стр. 290.

- Vinogradova O., Shikhbabaeva D. , Pankrashkina M., Neverova A., Murzabekova M., Chernikov M., Kobzev Yu. , Malakho S., Popova A., Egoryan L., Krechetova A., Ptushkin V. Predictive factors for the effectiveness of therapy for myelofibrosis. 421663; PB2897, p. 5415-5416. 29th European Hematology Association Congress. Madrid, 13-16 June 2024.

- Виноградова О.Ю., Шихбабаева Д.И., Кобзев Ю.Н., Неверова А.Л., Панкрашкина М.М., Малахо С.Г., Черников М.В., Мурзабекова М.А., Попова А.Г., Егорян Л.Б., Кречетова А.В., Птушкин В.В. Молекулярные маркеры как возможные предикторы эффективности таргетной терапии миелофиброза: одноцентровое исследование. Онкогематология. 2023;18(4):115-134.

Рекомендации диссертации к защите с учётом научной зрелости соискателя.

Диссертационная работа Мурзабековой М.А. представляет большой интерес, как в научном плане, так и в практическом здравоохранении.

Актуальность исследования, достоверность полученных данных, обоснованные выводы и практические рекомендации делают работу значимой как с теоретической, так и с практической точки зрения.

Мурзабекова М.А. продемонстрировала глубокие теоретические знания, точность и четкость в работе с биологическим материалом и использованием методов, а также творческий подход к решению поставленных задач. Эти профессиональные качества делают ее достойной степени кандидата медицинских наук. Диссертационная работа соответствует специальности 3.1.28 – Гематология и переливание крови, что подтверждает ее актуальность и значимость в данной области. В целом, работа Мурзабековой М.А. является ценным вкладом в развитие гематологии и ее результаты могут быть использованы для улучшения качества специализированной и персонифицированной медицинской помощи в этой области.

Постановили:

Таким образом, диссертационная работа Мурзабековой М.А. «Клинико-лабораторные и генетические предикторы эффективности долгосрочной таргетной терапии первичного и вторичного миелофиброза» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук О.Ю. Виноградовой и содержащей решение актуальной научной цели – исследование, анализ и оценка долгосрочных результатов таргетной терапии миелофиброза, а также определение ключевых предикторов эффективности лечения, включая гендерно-возрастные, клинико-лабораторные, морфологические, цитогенетические и молекулярно-генетические маркеры и имеющей существенное значение для специальности 3.1.28 – Гематология и переливание крови.

Диссертация «Клинико-лабораторные и генетические предикторы эффективности долгосрочной таргетной терапии первичного и вторичного миелофиброза» Мурзабековой Марет Ахметовны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28 – Гематология и переливание крови.

Заключение принято на совместном заседании кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ИМД Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Присутствовало на заседании 27 чел. Результаты голосования: «за» – 27 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 6-1 от «10» сентября 2024 г.

Председатель конференции:

д.м.н., профессор

Иванова А. А.

Секретарь конференции:

к.м.н., доцент

Григорьянц Л.Я.

