

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Сарповой Марии Вадимовны на тему:

**«ЗНАЧЕНИЕ АБЕРРАЦИЙ ГЕНОВ CDKN2A, CDKN2B
ХРОМОСОМНОГО РЕГИОНА 9p21 И ЭКСПРЕССИИ ИХ БЕЛКОВЫХ
ПРОДУКТОВ p16INK4a, p14ARF В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ДИФФУЗНОЙ
В- КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ»,**

представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови.

По современным представлениям Диффузная В - крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) является далеко не однородной патологией. Она включает несколько первичных и вторичных вариантов, а преобладающими среди первых являются медиастинальные и лимфомы из трансформированных лимфоцитов. Отсюда, не удивительно, что цитогенетические, молекулярные и клинические характеристики в этой смешанной группе больных могут варьировать в больших пределах. Поскольку это касается хромосомных поломок и молекулярных изменений, уйти от возможности наложения различных лабораторных данных не просто. Поэтому исследователь, прежде всего, сосредоточил свои усилия на изучении прогностического значения повреждений хромосомного региона 9p21 с локализованными в нём генами циклин-зависимых киназ CDKN2A и CDKN2B, а также анализе их белковых продуктов p16INK4a и p14ARF. С этой целью к работе были подключены качественные способы оценки повреждений хромосом и интересующих исследователя генов методами FISH и NGS соответственно, которые были подкреплены надёжной статистической обработкой полученных данных.

В частности, поиск делеций экзонов 1a, 2 гена CDKN2A и экзона 1 гена CDKN2B был осуществлён с использованием ПЦР в реальном времени, а мутационный статус гена TP53 был определён в рамках NGS. При этом патогенные варианты TP53 были обнаружены у 15/85 (17,6%) пациентов, а делеции хромосомного региона 9p21 методом FISH в клетках из гистологических препаратов была позитивными у 17/103 (16,5 %) пациентов. Далее, делеции

экзонов 1α и/или 2 гена CDKN2A по результатам ПЦР были установлены в образцах биопсий от 22/100 (22 %) пациентов, а утрата экзона 1 CDKN2B – у 30/100 обследованных. На основании полученных данных все обследованные больные были распределены на группы в зависимости от наличия или отсутствия обнаруженных потерь хромосомного региона 9p21, а также генов CDKN2A и CDKN2B (по результатам FISH и ПЦР соответственно). Анализ частоты встречаемости делеций 9p21, CDKN2A, CDKN2B в этих группах с учетом биологических особенностей опухоли и клинико-лабораторных характеристик больных позволил установить, что поломки хромосомного региона 9p21, делеций CDKN2A и CDKN2B у больных с ДИККЛ встречаются чаще при наличии в клетках увеличенного количества копий локуса 18q21 ($p = 0,05$; ОШ = 2,94; 95% ДИ = 0,96-8,97; $p = 0,03$).

Анализ количества p16 положительных клеток в биоптатах больных с учетом биологических характеристик ДВККЛ показал, что их было достоверно ниже при наличии в клетках перестроек гена BCL6, чем в случаях с отсутствием его реаранжировки: 0,4% [0–3,0] против 2,5% [0,3–9,1] ($p = 0,023$). У пациентов с делецией экзонов 1α и/или 2 CDKN2A содержание p16-позитивных ядер было достоверно ниже, чем таковых у больных без поломок (0% [0–2,0] против 2,7% [0,4–9,0]; $p = 0,008$). Более высокое содержание p16-положительных кариоцитов отмечено при наличии делеции локуса 17p13, а также при наличии патогенных вариантов TP53, чем в наблюдениях с немутированным статусом ($p = 0,008$ и $p = 0,032$ соответственно). Следует отметить, что прогностическая значимость полученных данных несомненна. В частности, делеция хромосомного региона 9p21 чётко ассоциирована со снижением безрегрессивной выживаемости больных ДВККЛ, а сочетанные aberrации генов CDKN2B и TP53 и повышенное $\geq 72\%$ содержание p14-позитивных кариоцитов ассоциировано со снижением общей выживаемости. Таким образом, несмотря на гетерогенность самого объекта исследования, выбранные для анализа лабораторные параметры оказались чрезвычайно информативными в прогностическом отношении, а предпринятая исследователем попытка оценить вклад отдельных цитогенетических и

молекулярных изменений, касающихся генов циклин-зависимых киназ и TP53 заслуживают похвалы. Выполненная работа Саповой М.В. увенчалась несомненным успехом и может стать своеобразным трамплином для дальнейших углублённых исследований данной проблемы как в теоретическом, так и в практическом плане.

Автореферат на диссертационную работу написан в соответствии с установленными требованиями и в целом хорошо структурирован.

Принципиальных замечаний к диссертационному исследованию Сарповой Марии Вадимовны на тему «Значение aberrаций генов CDKN2A, CDKN2B хромосомного региона 9p21 и экспрессии их белковых продуктов p16INK4a, p14ARF в прогнозировании диффузной В - клеточной крупноклеточной лимфомы» нет. Оно полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 года (в редакции № 335 от 21.04.2016, № 748 от 02.08.2016, № 1168 от 01.10.2018, № 1539 11.09.2021), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а тематика диссертации соответствует специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови.

Ведущий научный сотрудник Отдела онкологии, гематологии и трансплантологии для подростков и взрослых НИИ Детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачёвой; Доктор медицинских наук (шифр 14.01.21 – гематология и переливание); профессор кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования им. профессора Б.В. Афанасьева ФГБУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ.



Мамаев Н.Н. — Мамаев Н.Н.

Подпись руки заверяю: *Мамаев Н.Н.*
Специалист по кадрам
Е.В. Руденко *И*
"12" 09 2025 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени акад. И.П. Павлова» Министерства Здравоохранения Российской
Федерации

197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8

Тел. 8(911) 760-50-86

29.08.2025