

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации 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», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.28 Гематология и переливание крови

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) является наиболее часто встречающимся вариантом агрессивных неходжкинских лимфом. ДВКЛ рассматривается как курабельное заболевание, но доля пациентов, которых удается излечить по данным различных авторов колеблется возле отметки 50%. Для лечения пациентов с впервые выявленной ДВКЛ чаще всего используется схема R-СНОР. Противоопухолевая эффективность схемы R-СНОР, позволяющей излечить только половину из всей когорты пациентов с ДВКЛ, уже не одно десятилетие заставляет специалистов в области онкогематологии искать с одной стороны более эффективные лечебные программы, с другой – надежные факторы прогноза, которые позволяли бы использовать различные терапевтические стратегии у больных с разным прогнозом. Следует отметить, что эта актуальная задача до сих пор не решена.

Диссертационная работа Сарповой Марии Вадимовны посвящена актуальной проблеме поиска дополнительных молекулярно-генетических и иммуногистохимических маркеров прогноза при ДВКЛ. В исследовании выполнен анализ aberrаций генов *CDKN2A* и *CDKN2B*, локализованных в хромосомном регионе 9p21, изучено их сочетание с патогенными вариантами гена *TP53*. Особое внимание уделено экспрессии белковых продуктов изучаемых генов – p16INK4a, p14ARF и p53. Проведен всесторонний анализ взаимосвязей между этими маркерами, а также их корреляции с различными клинико-лабораторными показателями и, что наиболее важно, с прогнозом заболевания.

Впервые получены данные о прогностическом значении сочетанных aberrаций генов *CDKN2B* и *TP53* в отношении выживаемости больных ДВКЛ. Диссертантом впервые установлено, что высокая доля p16INK4a-позитивных

кариоцитов ассоциирована с такими биологическими особенностями заболевания как наличие aberrаций гена *TP53*, полисомии по хромосоме 9, а также отсутствие делеций *CDKN2A* и реаранжировок *BCL6*. Выявлено, что увеличение доли p14-позитивных клеток коррелирует с ухудшением выживаемости пациентов. Особого упоминания достойны разработанные и предложенные к практическому применению новые прогностически значимые индексы долей p16/p14- и p14/p53-позитивных опухолевых клеток. Впервые показана их связь с наличием патогенных вариантов гена *TP53*, что открывает новые возможности для прогнозирования течения ДВКЛ с использованием доступного иммуногистохимического метода.

Результаты исследования имеют практическое значение. Выявленные маркеры (делеция хромосомного региона 9p21, высокое количество p14ARF- и/или p53-позитивных опухолевых клеток) позволяют более точно выделять группы пациентов, для которых может рассматриваться интенсификации первой линии терапии. Полученные данные могут быть успешно внедрены в практику гематологических и патологоанатомических отделений, патоморфологических лабораторий, а также обогатят образовательный процесс на медицинских и биологических факультетах.

Для решения поставленных задач автором была изучена репрезентативная группа больных, что в совокупности с использованием корректно подобранных методов статистической обработки обеспечивает достоверность полученных результатов. Выводы полностью соответствуют поставленным задачам и результатам проведенного исследования. Автореферат оформлен в соответствии с требованиями и содержит все необходимые разделы. Принципиальных замечаний по автореферату нет.

Результаты диссертационной работы Сарповой М.В. «Значение aberrаций генов *CDKN2A*, *CDKN2B* хромосомного региона 9p21 и экспрессии их белковых продуктов p16INK4a, p14ARF в прогнозировании диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы» полностью соответствует требованиям п.9. «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (со всеми изменениями и дополнениями в последующих редакциях), предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата биологических наук, а ее автор Сарпова Мария

Вадимовна заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.28 Гематология и переливание крови.

Заместитель главного врача стационара по онкологии,
профессор кафедры гематологии и клеточной терапии
Института усовершенствования врачей
ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

Саржевский В.О.

«27» августа 2025 г.

Подпись Саржевского Владислава Олеговича заверяю:

Заместитель генерального директора по научной и
образовательной деятельности ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, к.м.н.



Пулин А.А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70
Тел. +7 (499) 464-49-54, +7 (495) 465-33-55
e-mail: info@pirogov-center.ru
Сайт учреждения: <https://www.pirogov-center.ru/>