

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального государственного  
бюджетного учреждения науки  
«Кировский научно-исследовательский  
институт гематологии и переливания  
крови Федерального медико-  
биологического агентства»

доктор медицинских наук

И.В. Парамонов

« 18 » апреля 2025 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства»

Диссертация на тему «Значение aberrаций генов *CDKN2A*, *CDKN2B* хромосомного региона 9p21 и экспрессии их белковых продуктов p16INK4a, p14ARF в прогнозировании диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы» выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России).

Сарпова М.В. в 2014 году с отличием окончила ФГБОУ ВО «Вятский государственный университет» по специальности «Биотехнология».

В ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России начала работать с 2014 года в должности младшего научного сотрудника лаборатории молекулярно-биологического анализа. С 01 января 2021 года по итогам конкурса избрана на должность научного сотрудника лаборатории патоморфологии. В период выполнения работы соискатель работала в должности научного сотрудника

лаборатории патоморфологии ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России, где и работает по настоящее время в этой же должности.

**Научный руководитель:**

кандидат медицинских наук заведующий лабораторией патоморфологии ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России Дьяконов Дмитрий Андреевич.

**По итогам обсуждения принято следующее заключение:**

Диссертационная работа Сарповой Марии Вадимовны является законченным научным трудом, в котором решена важная научно-медицинская задача - определена значимость aberrаций генов *CDKN2A*, *CDKN2B* хромосомного региона 9p21 и экспрессии их белковых продуктов p16INK4a (p16), p14ARF (p14) для прогнозирования характера течения диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ).

Диссертантом впервые проведена оценка значимости aberrаций генов *CDKN2A*, *CDKN2B* хромосомного региона 9p21 при ДВКЛ. Делеция локуса 9p21 обнаружена у 16,5% больных ДВКЛ. При ПЦР-исследовании подтверждены все результаты FISH-анализа, однако поломки выявлены у 32% больных ДВКЛ. Чаще всего устанавливали одновременные делеции генов *CDKN2A* и *CDKN2B*.

Проанализирована связь между наличием поломок 9p21 и биологическими, клинико-лабораторными характеристиками пациентов. Установлено, что делеции хромосомного региона 9p21, *delCDKN2A*, а также *delCDKN2B* чаще встречались у пациентов с увеличением количества копий локуса 18q21, чем у обследованных с отсутствием амплификаций данного региона.

Относительное количество опухолевых клеток, позитивных в реакциях с антителами к p16, варьировало в диапазоне от 0 до 89%. Относительное количество p16-позитивных клеток установлено значительно ниже при делециях гена *CDKN2A* и aberrациях *BCL6*. Увеличение числа p16-

положительных опухолевых клеток характерно при полисомиях по хромосоме 9, ассоциировано с наличием патогенных вариантов *TP53* и делеций локуса 17p13.

Количество p53-экспрессирующих ядер в опухолевых образцах варьировало от 0 до 91%. Установлена значимая связь между большим количеством p53-положительных клеток и наличием патогенных вариантов *TP53*, делеции локуса 17p13.

При анализе результатов терапии по протоколу R-СНОР определено, что пятилетняя беспрогрессивная выживаемость (БПВ) больных с делецией 9p21 значимо ниже таковой у обследованных без поломок: 29,4% против 61,6%. Риск прогрессии заболевания увеличивался в 2,3 раза у больных с данной поломкой по сравнению с обследованными с её отсутствием. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) в группе пациентов с поломками 9p21, *CDKN2A*, *CDKN2B* ниже, чем у обследованных с интактным локусом, однако различия не значимы.

Доля опухолевых клеток, позитивных к p14, перестройки с вовлечением *BCL2* или *BCL6*, а также МПИ > 2 баллов определены в многофакторном анализе Кокса независимыми факторами прогноза течения ДВКЛ в отношении ОВ. Так, увеличение числа p14-положительных опухолевых клеток ассоциировано со снижением ОВ. Пороговое значение p14+ в прогностически значимой точке cut-off составило 72%. В соответствии с этим значением всех больных разделили на группы с низким (<72%) и высоким ( $\geq$ 72%) содержанием p14-экспрессирующих опухолевых клеток. Показатель ОВ в группе с высоким содержанием p14+ клеток значимо ниже, чем у больных с низким его значением: 51,9% против 77%. С поправкой на МПИ высокий уровень p14-положительных опухолевых клеток ( $\geq$ 72%) подтвердил свое самостоятельное неблагоприятное значение в отношении снижения ОВ. Риск неблагоприятного исхода в 2,5 раза выше у больных ДВКЛ, в биопсийных образцах которых обнаружено количество

p14-положительных опухолевых клеток  $\geq 72\%$ , чем у пациентов с низким содержанием маркер-экспрессирующих клеток.

Делеция хромосомного региона 9p21 установлена в качестве независимого предиктора снижения БПВ при ДВКЛ, наряду с МПИ, в многофакторном анализе. Риск прогрессии неоплазии более чем в два раза выше у больных, в биологических образцах которых обнаружена делеция 9p21.

Независимым предиктором снижения БПВ определен уровень p53-положительных клеток. При его увеличении на каждые 10% риск прогрессии заболевания возрастал на 14%. С помощью ROC-анализа установлен оптимальный прогностически значимый уровень p53-экспрессирующих кариоцитов, который равен 36%. В соответствии с этим значением всех больных разделили на группы с низким ( $< 36\%$ ) и высоким ( $\geq 36\%$ ) содержанием p53-экспрессирующих опухолевых клеток. Показатель БПВ в группе с высоким содержанием p53+клеток значимо ниже, чем у больных с низким его значением: 46% против 66%. С поправкой на МПИ высокий уровень p53-положительных опухолевых клеток ( $\geq 36\%$ ) подтвердил свое самостоятельное неблагоприятное значение в отношении прогрессии неоплазии. Риск в 2,3 раза выше у больных ДВКЛ, в биопсийных образцах которых обнаружено количество p53-положительных опухолевых клеток  $\geq 36\%$ , чем у пациентов с низким содержанием маркер-экспрессирующих клеток.

Показано, что при наличии сопутствующих aberrаций *CDKN2B+ / TP53+* показатели пятилетних ОВ и БПВ у пациентов значительно ниже по сравнению с больными, генетические нарушения у которых не установлены: 16,7% против 68,1% и 16,7% против 61,7% соответственно. Наличие такой комбинации увеличивало риск неблагоприятного исхода в 3,8 раза по сравнению с обследованными, имевшими другие варианты поломок генов. При

обнаружении вышеуказанных aberrаций риск прогрессии неоплазии в 3,1 раза выше, чем при их отсутствии.

Рассчитан индекс доли p16-/p14-позитивных клеток (ИД<sup>p16/p14</sup>). Показатель ИД<sup>p16/p14</sup> выше при наличии патогенных вариантов TP53, а также при делеции локуса 17p13, чем при отсутствии нарушений. Показано, что ИД<sup>p16/p14</sup> выше у больных с распространенными стадиями, чем у лиц с I–II стадиями ДВКЛ. Величина ИД<sup>p16/p14</sup> значительно преобладала у обследованных с высоким и промежуточным высоким риском по шкале МПИ по сравнению с пациентами, у которых зарегистрирован более низкий риск неблагоприятного течения заболевания. Исследованный показатель был статистически значимо выше у обследованных, у которых прогрессия ДВКЛ наступила в течение 24 мес. после начала терапии, чем у пациентов, сохранивших полный ответ в указанном периоде.

Выявлена достоверная связь ИД<sup>p16/p14</sup> с выживаемостью больных ДВКЛ, получавших лечение по протоколу R-СНОР. По данным однофакторного анализа установлено, что повышение ИД<sup>p16/p14</sup> в гистологических образцах на каждые 10% связано с возрастанием риска прогрессии ДВКЛ на 18% и повышением риска снижения ОВ – на 25%. Определено пороговое значение показателя ИД<sup>p16/p14</sup>, которое соответствовало 36%. Относительно порогового уровня всех больных разделили на группы с низким (<36%, n=40) и с высоким (≥36%, n=62) значением ИД<sup>p16/p14</sup>. В группе пациентов с низким ИД<sup>p16/p14</sup> ОВ значительно выше, чем у больных с высоким индексом: 80% против 53,2%. Риск неблагоприятного исхода в 2,7 раза выше у больных с надпороговым ИД<sup>p16/p14</sup>, чем у обследованных с низким ИД<sup>p16/p14</sup>, что подтверждено в многофакторном анализе.

Показано, что высокий ИД<sup>p16/p14</sup> связан с присутствием aberrаций гена TP53, как и количество p53-позитивных опухолевых клеток. Рассчитаны индексы долей p16/p53- и p14/p53- позитивных опухолевых клеток (ИД<sup>p16/p53</sup> и ИД<sup>p14/p53</sup> соответственно). Установлены значимые связи между увеличением

их показателей и мутационным статусом *TP53*. Определены пороговые значения – кандидаты для поиска потенциальных патогенных вариантов *TP53*. Наиболее подходящим для поиска случаев, потенциально несущих мутантный аллель *TP53*, установлен ИД<sup>p14/p53</sup> на уровне 54%, потому что имеет более высокий индекс Юдена, а также лучшую стратифицирующую способность. Полученный ИД<sup>p14/p53</sup>, по мнению диссертанта, является перспективным для поиска патогенных вариантов *TP53*, поскольку позволяет косвенно предположить аберрацию данного гена с помощью p53 и p14 ИГХ-маркеров при невозможности исследовать его мутационный статус.

По результатам однофакторного анализа установлена зависимость между ИД<sup>p14/p53</sup> и наступлением неблагоприятного события ДВКЛ. Так, повышение ИД<sup>p14/p53</sup> в гистологических срезах на каждые 10% ассоциировано с увеличением риска прогрессии ДВКЛ на 25% и снижения ОВ – на 29%. Значение ИД<sup>p14/p53</sup> определено в качестве независимого фактора прогноза течения болезни в отношении БПВ и ОВ, наряду с перестройками *BCL2* или *BCL6*, а также МПИ > 2. Оптимальное значение в точке cut-off составило 49%. Пятилетняя БПВ и ОВ значимо ниже у больных с надпороговым показателем ИД<sup>p14/p53</sup>, чем у пациентов со значением маркера <49%: 40,4% против 72,0% и 44,2% против 84% соответственно. Дифференцированный относительно порогового уровня ИД<sup>p14/p53</sup> подтвердил свое самостоятельное значение в многофакторном анализе при включении установленных неблагоприятных характеристик. Риск прогрессии неоплазии и неблагоприятного исхода в 2,9 раза и в 4,3 выше у больных с ИД<sup>p14/p53</sup> ≥49%, чем у обследованных с подпороговым его показателем.

Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России (протокол заседания от 26.04.2023 № 3). Диссертационная работа выполнена по плану НИР ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России в рамках реализации тем: «Разработка методов повышения терапевтического потенциала трансплантационных технологий в

онкогематологии с учетом комплексной оценки факторов, определяющих долгосрочные результаты лечения» (шифр: «Трансплантационные технологии – 17») номер гос.регистрации АААА-А17-117032210047-0 и «Разработка методов повышения эффективности терапии рефрактерных/рецидивирующих форм злокачественных лимфопролиферативных заболеваний с использованием клеточных технологий» (шифр: «Трансплантация-21»), номер гос.регистрации АААА-А21-121012190076-2.

Диссертационная работа основана на ретроспективном исследовании 103 пациентов с впервые установленной ДВКЛ, находившихся на лечении в клинике ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России в период с 2012 по 2019 годы. Исследования гистологических препаратов (парафиновые блоки, стеклопрепараты), полученных из опухолевого материала до начала лечения, проводились современными методами лабораторной диагностики: морфометрическим, иммуногистохимическим, молекулярно-цитогенетическим и молекулярно-генетическим методами. Всего выполнено по теме диссертационной работы около 800 исследований. Статистическая обработка данных выполнялась с помощью программного обеспечения SPSS Statistics 26. Степень достоверности результатов проведенной научной работы подтверждается использованием поверенного лабораторного оборудования, статистических программ для обработки качественных и количественных данных, соответствующих цели и задачам исследования, а также использованием современных высокочувствительных методик.

Положения, выводы, рекомендации иллюстрированы таблицами, рисунками, графиками, статистически обоснованы.

### **Новизна работы**

Впервые на основе комплексного анализа обнаружено, что сочетанные aberrации генов *CDKN2B* и *TP53* ассоциированы со снижением общей

выживаемости больных ДВКЛ. Впервые показано, что высокое число p16-позитивных кариоцитов связано с наличием aberrаций *TP53*, полисомиями по хромосоме 9, отсутствием делеций *CDKN2A* и реаранжировок *BCL6*. Впервые установлено, что высокое количество ( $\geq 72\%$ ) p14-позитивных опухолевых клеток связано со снижением общей выживаемости больных (патент № 2785907 от 29.06.2022). Впервые рассчитаны и предложены к применению индексы доли p16/p14- и p14/p53-позитивных опухолевых клеток в качестве дополнительных молекулярных критериев оценки неблагоприятного течения ДВКЛ (патент № 2814849 от 07.08.2023). Впервые показана связь индексов долей p16/p14- p14/p53-положительных элементов с наличием патогенных вариантов гена *TP53* (заявка на изобретение от 02.2025).

### **Практическая значимость работы**

Полученные данные способствуют расширению представления о генетических, иммуногистохимических и биологических особенностях развития ДВКЛ, а также персонализации подходов к лечению, поскольку уже на этапе диагностики позволяют предопределять прогноз заболевания.

С учетом полученных результатов целесообразно включить в стандартную диагностическую панель определение делеций локуса 9p21 и/или генов *CDKN2A*, *CDKN2B*, анализ доли опухолевых клеток, экспрессирующих p14, p16 в качестве дополнительных к МПИ маркеров прогноза течения заболевания. Утрата 9p21 показана независимым фактором высокого риска прогрессии ДВКЛ. Количество p14-позитивных кариоцитов  $\geq 72\%$  установлено самостоятельным морфологическим предиктором неблагоприятного исхода заболевания. Наличие сочетанных aberrаций генов *CDKN2B* и *TP53* в биопсийном образце ассоциировано с высоким риском прогрессии и летального исхода неоплазии. Высокие индексы доли p16/p14- и p14/p53-позитивных опухолевых клеток могут быть использованы для

скрининга патогенных вариантов гена *TP53*, в случаях, когда невозможно оценить его мутационный статус.

Результаты исследования использованы при подготовке методических рекомендаций «Молекулярно-генетические и цитогенетические прогностические маркеры В-клеточных лимфом» МР 11.10–24 (утв. ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России 03.12.2024). Разработанные методы внедрены в практику лаборатории патоморфологии, клинико-диагностического отделения, а также взрослого отделения гематологии и химиотерапии ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России, патологоанатомического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ярославской области «Областная клиническая больница».

Научные работы соискателя подтверждены на российском и международном уровне. Основные положения диссертации адекватно отражены в специализированных научных изданиях, доложены и обсуждены на научно-практической конференции с международным участием «Парадигмы лекарственной терапии у онкологических больных» (2022), XI–XII научно-практических межрегиональных конференциях «Актуальные вопросы диагностики и лечения онкогематологических заболеваний» (2022, 2023), II–IV научно-практических конференциях молодых ученых и специалистов «Актуальные вопросы трансфузиологии и онкогематологии» (2022, 2023, 2024), XI Международной научно-практической конференции «Молекулярная диагностика 2023» (2023). По результатам исследования опубликовано 19 печатных работ, в том числе 6 публикаций в журналах, входящих в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований, 4 публикации - в иностранных журналах, входящих в базу международного цитирования Scopus и Web of Science, получены 2 патента на изобретения Российской Федерации, в том числе:

1. Сарпова, М.В. Взаимосвязь экспрессии белка p53 с выживаемостью больных диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой / М.В. Сарпова, Е.В. Ванеева, Д.А. Дьяконов [и др.] // Вестник гематологии. – 2021. – Т. 17, № 4. – С. 58-59.

2. Сарпова, М.В. Прогностическое значение делеции CDKN2A (9p21) у больных с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой / М.В. Сарпова, Е.В. Ванеева, Д.А. Дьяконов [и др.] // Инновационная онкология: сборник научных тезисов международного форума, Москва, 09-11 сентября 2021. - Москва: ФГБУН «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 2021. – С. 14.

3. Сарпова, М.В. Взаимосвязь aberrаций в локусе 17p13 гена TP53 с иммуногистохимической экспрессией белка p53 при диффузной в-клеточной крупноклеточной лимфоме / М.В. Сарпова, Е.В. Ванеева, Д.А. Дьяконов, В.А. Росин // Актуальные вопросы трансфузиологии, онкогематологии и клеточной терапии: сборник материалов международной научно-практической конференции, Киров, 30 сентября – 01 октября 2021 года / Редколлегия: И.В. Парамонов (отв. ред.) [и др.]. – Киров: Общество с ограниченной ответственностью «Флат-Принт», 2021. – С. 177-182.

4. Sarpova, M. Relationship Between Genetic Aberrations in the 17p13/TP53 Locus and Immunohistochemical Protein p53 Expression in Tumor Cells of Diffuse Large B-cell Lymphoma / M. Sarpova, E. Vaneeva, D. Diakonov, V. Rosin, S. Samarina // HemaSphere. – 2021. – Vol. 5. № S2. – P. 684.

5. Сарпова, М.В. Ассоциация экспрессии белка p53 с делецией гена TP53 и выживаемостью больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой / М.В. Сарпова, Е.В. Ванеева, Д.А. Дьяконов [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2022. – Т. 67, №2. – С. 293–294.

6. Турубанова, А.Н. Взаимосвязь экспрессии белка p16 с выживаемостью больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой / А.Н. Турубанова, Е.В. Ванеева, М.В. Сарпова [и др.] // Клиническая

онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2022. – Т. 15, № S1. – С. 4.

7. Vaneeva, E. Pb2150: relationship between p16 and p53 Co-expression and survival in patients with diffuse large b-cell lymphoma / E. Vaneeva, A. Turubanova, M. Sarpova [et al.] // HemaSphere. – 2022. – Vol. 6. – P. 2020-2021.

8. Ванеева, Е.В. Прогностическое значение сочетанной экспрессии p53 и p16 при диффузной в-крупноклеточной лимфоме / Е.В. Ванеева, А.Н. Турубанова, М.В. Сарпова [и др.] // Вестник гематологии. – 2022. – Т. 18, № 2. – С. 43-44.

9. Сарпова, М.В. Взаимосвязь экспрессии белка p16INK4a с наличием делеций в локусе 9p21 и выживаемостью больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой / М.В. Сарпова, А.Н. Турубанова, Е.В. Ванеева [и др.] // Актуальные вопросы трансфузиологии и онкогематологии: сборник материалов научно-практической конференции молодых ученых и специалистов, Киров, 10–11 ноября 2022 года. / Редколлегия: И.В. Парамонов (отв. ред.) [и др.]. – Киров: ООО «Флат-Принт», 2022. – С. 164-172.

10. Сарпова, М.В. Связь экспрессии белка p53 с наличием делеции локуса 17p13 гена TP53 и выживаемостью пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой / М.В. Сарпова, Е.В. Ванеева, Д.А. Дьяконов [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2023. – Т. 104, № 1. – С. 38-46.

11. Sarpova, M. Pb2404: association of P14ARF expression with the risk of progression and death in diffuse large b-cell lymphoma / M. Sarpova, E. Vaneeva, D. Diakonov [et al.] // HemaSphere. – 2023. – Vol. 7, № S3. – P. e69519fb.

12. Сарпова. М.В. Взаимосвязь экспрессии протеина P14ARF с выживаемостью больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой / М.В. Сарпова, Е.В. Ванеева, Д.А. Дьяконов [и др.] // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2023. – Т. 16, № S1. – С. 23-24.

13. Сарпова, М.В. Взаимосвязь делеций генов CDKN2A и CDKN2B с выживаемостью больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой / М.В. Сарпова, Е.В. Трегубова, Д.А. Дьяконов [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2023. – Т. 22, № 4. – С. 100-106.

14. Сарпова, М.В. Взаимосвязь коэкспрессии белков p14ARF и p53 с выживаемостью больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой / М.В. Сарпова, Д.А. Дьяконов, Е.В. Ванеева [и др.] // Актуальные вопросы трансфузиологии и онкогематологии: сборник материалов научно-практической конференции молодых ученых и специалистов, Киров, 09–10 ноября 2023 года / Редколлегия: И.В. Парамонов (отв. ред.) [и др.]. – Киров: Общество с ограниченной ответственностью «Флат-Принт», 2023. – С. 153-162.

15. Турубанова, А.Н. Взаимосвязь хромосомных aberrаций в локусе BCL6 (3q27) с выживаемостью больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой / А.Н. Турубанова, М.В. Сарпова, Д.А. Дьяконов [и др.] // Актуальные вопросы трансфузиологии и онкогематологии: сборник материалов научно-практической конференции молодых ученых и специалистов, Киров, 09–10 ноября 2023 года / Редколлегия: И.В. Парамонов (отв. ред.) [и др.]. – Киров: Общество с ограниченной ответственностью «Флат-Принт», 2023. – С. 197-204.

16. Сарпова, М.В. Прогностическое значение экспрессии протеина p14ARF при диффузной В-крупноклеточной лимфоме / М.В. Сарпова, Е.В. Ванеева, Д.А. Дьяконов [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2024. – Т. 44, № 2. – С. 123-129.

17. Sarpova, M. Prognostic Value of the Proportion Index of Tumor Cells Expressing p16INK4a and p14ARF in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma / Sarpova M., Vaneeva E., Diakonov D. [et al.] // HemaSphere. – 2024. – Vol. 8. № S1. – P. 5776.

18. Сарпова, М.В. Прогностическое значение делеции CDKN2A (9p21) и экспрессии протеинов p16ink4a, p14arf, p53 при диффузной В-крупноклеточной лимфоме / М.В. Сарпова, Д.А. Дьяконов, Е.В. Ванеева [и др.] // Вестник гематологии. – 2024. – Т. 20, № 2. – С. 78-79.

19. Сарпова, М.В. Взаимосвязь делеции хромосомного региона 9p21 и экспрессии протеинов p16INKa, p14ARF, p53 с выживаемостью больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой / М.В. Сарпова, Д.А. Дьяконов, Е.В. Ванеева [и др.] // Актуальные вопросы трансфузиологии и онкогематологии: сборник материалов научно-практической конференции молодых ученых и специалистов, Киров, 07–08 ноября 2024 года. – Киров: О-Краткое, 2024. – С. 151-162.

#### Патенты на изобретения Российской Федерации

1. Патент № 2785907 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/53. Способ морфометрического прогнозирования течения диффузной В-крупноклеточной лимфомы по содержанию p14ARF-позитивных опухолевых клеток в лимфатических узлах: № 2022117826: заявл. 29.06.2022: опубл. 14.12.2022 / М. В. Сарпова, Д. А. Дьяконов, Е. В. Ванеева [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства».

2. Патент № 2814849 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/53, G01N 33/574. Способ морфометрического прогнозирования течения диффузной В-крупноклеточной лимфомы по индексу доли p16INK4A- и p14ARF-позитивных опухолевых клеток в лимфатических узлах: № 2023120677: заявл. 07.08.2023: опубл. 05.03.2024 / М.В. Сарпова, Д.А. Дьяконов, А.Н. Турубанова [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства».

Все используемые в работе данные получены при непосредственном участии автора.

Диссертационная работа «Значение aberrаций генов *CDKN2A*, *CDKN2B* хромосомного региона 9p21 и экспрессии их белковых продуктов p16INK4a, p14ARF в прогнозировании диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы» Сарповой Марии Вадимовны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови (биологические науки).

Заключение принято на научной клинико-лабораторной конференции ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России (протокол от 27 марта 2025 года № 2). Присутствовало - 30 человек. Результаты голосования: «за» - 30 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет.

Председатель научной  
клинико-лабораторной конференции:  
д.б.н., ст.научн.сотрудник



К.А. Воробьев

Секретарь научной  
клинико-лабораторной конференции:  
ученый секретарь, к.м.н.



А.Л. Попцов