

## **ОТЗЫВ**

**на автореферат диссертации Михалевой Марии Андреевны  
«Диагностика и прогнозирование течения хронического  
лимфоцитарного лейкоза с учетом результатов  
высокопроизводительного секвенирования»  
по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови**

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) остается одним из наиболее распространенных онкогематологических заболеваний, характеризующихся значительной клинической и молекулярной гетерогенностью. Несмотря на прогресс в понимании его биологии и внедрение таргетной терапии, вопросы прогнозирования течения заболевания, выбора программ инициального противоопухолевого лечения и преодоление резистентности к проводимым схемам терапии сохраняют свою актуальность. Широкое внедрение в клиническую практику высокопроизводительного секвенирования (NGS) открывает новые возможности для решения этих задач, что определяет насущную актуальность диссертационного исследования Михалевой М.А. Отдельно следует подчеркнуть, что работа автора органично вписывается в современные трансляционные подходы к изучению ХЛЛ, направленные на интеграцию молекулярно-генетических данных в систему клинического принятия решений.

Автором впервые в Российской Федерации проведено комплексное исследование геномного профиля больных ХЛЛ с использованием разработанной кастомной диагностической NGS-панели. Впервые создан алгоритм интерпретации результатов таргетного NGS, позволяющий выделять соматические мутации в условиях отсутствия возможности секвенирования герминальной ДНК. Впервые для ХЛЛ изучена прогностическая роль опухолевой мутационной нагрузки (ТМВ), доказана ее значимость как предиктора сокращения времени до начала терапии. Впервые на российской когорте пациентов детально исследована частота и прогностическое значение мутаций в генах миелоидного клонального гемопоэза (M-CHIP),

ассоциированных с неблагоприятными маркерами заболевания. Следует отметить, что автор не только определил спектр мутаций, но и продемонстрировал их клиническую релевантность, обеспечив прямую связь полученных молекулярных данных с ключевыми клинико-прогностическими характеристиками.

Объем проанализированных данных (проведено комплексное генетическое обследование 74 больных ХЛЛ) является репрезентативным, использованные современные цито- и молекулярно-генетические (кариотипирование, FISH-исследование, анализ мутационного статуса *IGHV*, NGS) и статистические методы адекватны поставленным целям и задачам. Полученные результаты статистически достоверны и убедительно обоснованы.

Предложенный алгоритм интерпретации данных NGS позволяет выделять клинически значимые соматические варианты, что крайне важно для рутинной диагностики. Выявленные биомаркеры (высокая TMB, мутации в генах *IKZF3*, *ASXL1*, наличие  $\geq 2$  мутаций M-CHIP) имеют значение для стратификации пациентов и принятия решений о терапевтической стратегии тактике их (пациентов) ведения. Разработанные практические рекомендации позволяют оптимизировать диагностику и прогнозирование течения ХЛЛ. Работа создает основу для дальнейшего расширения молекулярно-генетического тестирования в отечественной онкогематологии и может использоваться при формировании клинико-диагностических алгоритмов.

Основные положения диссертации изложены в 27 научных работах, 7 из которых опубликованы в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, что свидетельствует о высокой апробации и научной проработанности исследования.

Автореферат структурирован в соответствии с общепринятыми требованиями, полно отражает основное содержание диссертации, выводы и положения, выносимые на защиту. Принципиальных замечаний к содержанию автореферата и диссертационной работе не имеется.

Ознакомление с опубликованными и освещенными работами Михалевой Марии Андреевны на научно-практических мероприятиях, результатами научной работы, анализ текста и автореферата диссертации позволяют заключить, что диссертационная работа на тему «Диагностика и прогнозирование течения хронического лимфоцитарного лейкоза с учетом результатов высокопроизводительного секвенирования» является завершенной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научно-практической задачи, научную новизну, практическую значимость и соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года N 842 (с изменениями на 16 октября 2024 года; в редакции, действующей с 01 января 2025 года), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови.

Главный врач ГБУЗ ЛОКБ

старший научный сотрудник НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова

канд. мед. наук

С.М. Алексеев

Подпись Алексеева Сергея Михайловича заверяю.

Заместитель главного врача по кадрам

Е.В. Ломакина

«01» декабря 2025 г.

