

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ  
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ИМЕНИ В. А. АЛМАЗОВА»



197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2

Тел./факс +7 (812) 702-37-30

e-mail: fmrc@almazovcentre.ru

ОГРН 1037804031011 ИНН 7802030429 КПП 781401001

06. 11. 2025 № 02-05-14275/25  
на № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель генерального  
директора по научной работе  
Федерального государственного  
бюджетного учреждения  
«Национальный медицинский  
исследовательский центр имени  
В.А. Алмазова» Министерства  
здравоохранения Российской  
Федерации доктор медицинских  
наук, профессор, академик РАН



А.О. Конради

2025

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Михалевой Марии Андреевны на тему «Диагностика и прогнозирование течения хронического лимфоцитарного лейкоза с учетом результатов высокопроизводительного секвенирования», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови.

#### Актуальность темы диссертации

Диссертационное исследование Михалевой Марии Андреевны «Диагностика и прогнозирование течения хронического лимфоцитарного лейкоза с учетом результатов высокопроизводительного секвенирования», посвящено актуальной проблеме современной гематологии – анализу геномного ландшафта и прогностической значимости мутаций у больных хроническим лимфоцитарным лейкозом (ХЛЛ).

Среди злокачественных заболеваний системы крови ХЛЛ является одним из наиболее распространенных заболеваний и обладает выраженной клинической гетерогенностью. Данная вариабельность во многом определяется молекулярно-генетическими особенностями опухолевого клона, что делает необходимым углубленное изучение геномного ландшафта заболевания. Несмотря на успехи в идентификации ключевых прогностических маркеров, таких как мутационный статус гена *IGHV* и хромосомные aberrации (*del(17p)*, *del(11q)*), существующие методы стратификации пациентов не всегда позволяют точно предсказать ответ на терапию и развитие рецидивов, особенно в эру таргетных препаратов.

В настоящее время активно исследуется высокопроизводительное секвенирование нового поколения (NGS), позволяющее проводить комплексный анализ мутационного профиля злокачественных заболеваний системы крови в целом, и ХЛЛ в частности. Технология NGS позволяет с высокой точностью выявлять не только частые, но и редкие генетические нарушения, а также оценивать роль минорных опухолевых клонов и феномен клонального гемопоэза неопределенного потенциала (CHIP).

В данной работе поставлена цель установить распространенность и прогностическую роль мутаций в генах, идентифицированных методом NGS, у пациентов с ХЛЛ. Была определена панель генов, вовлеченных в ключевые сигнальные клеточные пути ХЛЛ и создан алгоритм интерпретации результатов таргетного NGS для пациентов с ХЛЛ в условиях отсутствия возможности секвенирования герминальной ДНК.

Важно отметить, что в отечественных публикациях крайне мало работ, анализирующих мутационный статус генов у больных ХЛЛ методом NGS и взаимосвязи встречаемых мутаций в генах с клиническими параметрами и стандартными прогностическими факторами. Проведенное исследование демонстрирует, что использование кастомной NGS-панели позволяет идентифицировать новые биомаркеры, такие как высокая опухолевая мутационная нагрузка (ТМВ), мутации в генах миелоидного клонального

гемопозза (M-CHIP) и мутации в генах *IKZF3* и *ASXL1*, которые ассоциированы с необходимостью более раннего начала терапии и могут служить независимыми предикторами течения заболевания.

Учитывая вышеизложенное, диссертационное исследование Михалевой М.А. является актуальным и практически значимым. Исходя из цели исследования, в работе на высоком методическом уровне сформулированы задачи, дизайн исследования и положения, выносимые на защиту, а выводы, полученные в ходе исследования способствуют пониманию геномного ландшафта ХЛЛ и прогностической роли отдельных мутаций в течении заболевания.

### **Научная новизна исследования**

Автором впервые проведено комплексное исследование геномного профиля больных ХЛЛ методом таргетного NGS с использованием кастомной панели, охватывающей более 100 генов, ассоциированных с ключевыми сигнальными путями заболевания.

В ходе работы получены данные о распространенности и спектре соматических мутаций, выявлены паттерны со-возникновения генетических аномалий, установлена прогностическая субклональных мутаций. Впервые создан алгоритм интерпретации результатов NGS для выделения соматических вариантов в условиях отсутствия попарного секвенирования герминальной ДНК.

Кроме того, впервые в отечественной практике проведен детальный анализ роли мутаций в генах M-CHIP и опухолевой мутационной нагрузки у пациентов с ХЛЛ, доказана их независимая прогностическая значимость для времени до начала первой линии терапии.

### **Научно-практическая значимость исследования**

Результаты рассматриваемой диссертационной работы имеют высокую научную и практическую значимость для современной гематологии. Полученные данные свидетельствуют о возможности и необходимости

интеграции таргетного NGS в стандартные алгоритмы диагностики и мониторинга ХЛЛ.

В исследовании создана и внедрена в практику ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России кастомная NGS-панель для диагностики молекулярно-генетических нарушений при ХЛЛ. Продемонстрирована клиническая значимость таких биомаркеров, как мутации в генах *IKZF3*, *ASXL1*, высокой TMB и  $\geq 2$  мутаций M-CHIP, для прогнозирования течения заболевания и своевременного назначения терапии.

Результаты исследования создают основу для дальнейшего изучения и практического применения секвенирования нового поколения, что позволит перейти к персонализированному подходу в ведении больных ХЛЛ.

Научные положения, изложенные в диссертации, соответствуют требованиям паспорта специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови. Результаты исследования интегрируются в область данной специальности.

#### **Достоверность и обоснованность научных положений, результатов, выводов и практических рекомендаций**

Достоверность результатов проведенного исследования определяется использованием современных методов сбора и обработки информации, репрезентативным объемом выборки включенных в исследование пациентов, применением информативных и адекватных поставленным задачам методик исследования, обработкой полученных данных с применением методов медико-биологической статистики и биоинформатики.

Объектом исследования служили пациентами с верифицированным диагнозом ХЛЛ. Использовались современные цитогенетические и молекулярно-генетические методы (кариотипирование, FISH-исследование, секвенирование по Сэнгеру, NGS).

Поставленные диссертантом задачи полностью реализованы, выносимые на защиту положения, практические рекомендации и выводы

являются обоснованными, подкрепленными фактическими данными, наглядно представлены в виде иллюстративного материала (рисунков и таблиц). По теме диссертации опубликовано 27 научных работ, из них 7 статей в журналах, рекомендованных ВАК, получено 1 свидетельство о регистрации базы данных № 2025622639 «Гены сигнальных клеточных путей хронического лимфоцитарного лейкоза», заявка № 2025620793, дата государственной регистрации 19.06.2025 г. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на научно-практических конференциях различного уровня.

### **Оценка содержания диссертации, ее оформления и завершенности**

Диссертационная работа изложена на русском языке, на 162 страницах машинописного текста, имеет четкую структуру и соответствует всем требованиям к научным квалификационным работам. Текст иллюстрирован 34 рисунками и 23 таблицами, которые наглядно демонстрируют полученные результаты. Работа содержит введение, пять глав, выводы, практические рекомендации, перспективы разработки темы исследования, список литературы, список сокращений и 8 приложений. Список литературы включает 254 источника, что отражает глубокую проработку темы.

Во введении соискателем развернуто обоснована актуальность исследования, четко сформулированы цель и задачи, положения, выносимые на защиту, изложены научная новизна и практическая значимость исследования.

Первая и вторая главы содержат обзор данных литературы о современном представлении геномного ландшафта ХЛЛ и его сигнальных клеточных путях, актуальных исследований с применением секвенирования нового поколения. Описано прогностическое значение выявляемых мутаций в генах, феномен клонального гемопоза неопределенного потенциала. Отдельно обсуждены текущие и перспективные опции для терапии ХЛЛ.

Третья глава содержит данные о материалах и методах исследования, характеристике исследуемой когорты, использованных современных методик

обследования больных. Охарактеризованы методы статистической обработки данных.

Четвертая глава посвящена изучению мутационного ландшафта ХЛЛ, детальному описанию профиля мутированных генов и задействованных сигнальных путей. Автором выполнен функциональный анализ генов. Изучены гены миелоидного клонального гемопоэза неопределенного потенциала и интегральный показатель опухолевой мутационной нагрузки. Проанализирована ассоциация выявленных мутаций в генах с клинико-биологическими параметрами. В пятой главе оценено прогностическое значение выявленных мутаций на время до начала первой линии терапии и показатели выживаемости.

Диссертационную работу завершает заключение, в котором проанализированы и обобщены результаты проведенных исследований. Полученные автором результаты диссертационного исследования, несомненно, имеют важное клиническое значение. Выводы и практические рекомендации сформулированы конкретно в соответствии с представленными данными. Достоверность полученных данных и их статистическая обработка не вызывают сомнений.

Автореферат адекватно отражает основное содержание диссертации, дает представление о проделанной работе и в кратком виде предоставляет всю необходимую информацию, характеризующую полученные результаты исследования, положения и выводы. Содержание опубликованных печатных работ соответствует теме диссертационной работы.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Научные положения и фактические результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, подчеркивают необходимость углубленного изучения молекулярных основ ХЛЛ с целью оптимизации прогностических моделей и персонализации терапевтических стратегий, и могут быть

рекомендованы к внедрению в клиническую практику гематологических отделений и клиник для совершенствования диагностики, прогнозирования течения и индивидуализации терапии ХЛЛ.

Данные диссертации могут быть интегрированы в дальнейшую научно-исследовательскую работу учреждений, в клиническую практику врачей-гематологов, включены в материалы лекций и практических занятий для студентов, ординаторов и аспирантов по профилю «Гематология и переливание крови», а также в программы циклов профессиональной переподготовки, повышения квалификации и тематического усовершенствования специалистов.

Таким образом, достижения в данных направлениях позволят улучшить диагностику, прогнозирование и лечение ХЛЛ, способствуя повышению качества жизни пациентов.

### **Заключение**

Диссертационная работа Михалевой Марии Андреевны на тему «Диагностика и прогнозирование течения хронического лимфоцитарного лейкоза с учетом результатов высокопроизводительного секвенирования», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук Сидоркевича Сергея Владимировича и представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная для гематологии и переливании крови научная задача – выявление распространенности и прогностической роли мутаций в генах, выявленных методом NGS, у больных ХЛЛ.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» Постановления Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Михалева Мария

