

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

кандидата медицинских наук, доцента кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования им. профессора Б.В.Афанасьева, руководителя отдела клинической онкологии «Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Михайловой Наталии Борисовны на диссертационную работу Немсцверидзе Надежды Нодариевны «Влияние клинических и биологических факторов на прогноз лимфомы из клеток мантии», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28. – Гематология и переливание крови, 3.3.8 – Клиническая лабораторная диагностика

Актуальность темы диссертационного исследования

Диссертационная работа посвящена актуальной проблеме: выявлению взаимосвязи различных биологических признаков, в том числе молекулярно-генетических, на прогноз лимфомы из клеток мантии (ЛКМ). ЛКМ является редким заболеванием, на долю которого приходится не более 10% от В-клеточных неходжкинских лимфом (НХЛ). Патогенез заболевания сложен, течение заболевания очень гетерогенно, и единого стандарта терапии не существует. В основе патогенеза ЛКМ лежит транслокация $t(11;14)(q13;q32)$, приводящая к избыточной экспрессии регулятора клеточного цикла циклина D1. Однако существует большое количество дополнительных механизмов патогенеза, включающих дисрегуляцию клеточного цикла, апоптоза, эпигенетических процессов, роль которых в прогнозе заболевания активно изучается в наши дни. Необходимо накопление новых данных с помощью современных генетических исследований, которые позволят в дальнейшем выявить новые маркеры, ассоциированные с прогнозом ЛКМ, определить новые терапевтические мишени. Роль отдельных факторов, таких как делеция/мутация в гене TP53, хорошо изучена при различных онкогематологических заболеваниях. В то же время очень мало исследований посвящено влиянию aberrаций *MYC/8q24*, гена *ATM*, комплексных аномалий кариотипа и их сочетаниям на течение МКЛ. В отечественной литературе практически нет сведений о встречаемости мутаций в генах *RYR1*, *BCR*, *KMT2D*, *MGA*, *KMT2C*, определенных методом NGS, и их значении в эру появления и использования

таргетной терапии. В связи со всем выше изложенным, актуальность проведенной диссертационной работы не вызывает сомнения.

Степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов, практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа представляет собой оригинальное исследование с полным решением поставленных задач, соответствующих цели исследования. Степень достоверности определяется достаточным объемом выборки (89 больных с ЛКМ), применением современных методик, качеством выполненных исследований. Для статистической обработки результатов использовались современные стандартные методики SPSS Statistics 26,0, StatTech v. 4.8.11, а также различные виды многомерного статистического анализа данных. Положения, выносимые на защиту, четко сформулированы. Результаты исследования достоверны и полностью отражены в выводах. Практические рекомендации обоснованы и закономерны. Высокий научно-профессиональный уровень проведения исследования и изложения полученных данных дает основание считать результаты, представленные исследователем, достоверными.

Научная новизна результатов диссертационного исследования

В диссертационном исследовании отражены результаты проведения стандартного цитогенетического, FISH-исследований, а также секвенирования следующего поколения (NGS) у больных с ЛКМ. На основании NGS автором создан оригинальный онкоплот, отражающий генетический ландшафт исследуемой когорты пациентов. Изучена взаимосвязь обнаруженных молекулярно-цитогенетических нарушений с клинико-лабораторными параметрами, а также их влияние на общую и беспрогрессивную выживаемость. В диссертационной работе впервые представлен детальный анализ совокупности факторов, ассоциированных с неблагоприятным исходом у больных с ЛКМ. Также продемонстрирована актуальность прогностической шкалы MIP1 genetic, учитывающей генетические aberrации наряду с клиническими и лабораторными характеристиками.

Значимость для науки и практики результатов диссертационного исследования

Диссертационное исследование имеет важное научно-практическое значение, так как основывается на комплексном обследовании больных с ЛКМ, учитывающим не только

клинико-лабораторные, но и генетические особенности данной опухоли, которые, несомненно играют ключевую роль в стратификации риска онкологических заболеваний. Внедрение NGS в клиническую практику позволит более детально изучить патологические механизмы развития резистентности ЛКМ, что имеет большую теоретическую и практическую значимость. Также в работе уделено внимание современным прогностическим индексам, которые учитывают генетические маркеры ЛКМ, что, безусловно, внесет вклад в практическое применение и дальнейшую оптимизацию стратификации риска. С практической точки зрения важное значение имеют данные об эффективности различных вариантов терапии ЛКМ, учитывающие результаты комплексного анализа прогностических маркеров, что позволит улучшить показатели выживаемости у больных.

Оценка содержания, степень завершенности и качество оформления диссертационного исследования

Диссертационная работа написана в традиционном стиле, изложена на 121 странице и состоит из введения, обзора литературы, описания использованных в работе методов и клинических характеристик пациентов, результатов оригинальных исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив разработки темы и списка литературы, включающего 169 источников, из них более трети опубликованы в последние 5 лет. В работе содержится 38 рисунков и 10 таблиц.

Во введении продемонстрированы актуальность проблемы, степень разработанности темы исследования, сформулирована цель, определены задачи, основные положения, выносимые на защиту, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, соответствие исследования паспорту научных специальностей.

Обзор литературы сделан очень подробно и качественно. Он содержит данные об эпидемиологии, современной классификации ЛКМ, клиническом течении и морфологических характеристиках различных вариантов лимфомы. Проведен тщательный анализ современных данных о патогенезе заболевания и основных молекулярно-генетических механизмах, задействованных в развитии заболевания. Большое внимание уделено предикторам неблагоприятного исхода, а также современным методам терапии ЛКМ.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» представлен дизайн исследования, дано подробное описание когорты больных, включающее клинические и

лабораторные характеристики, терапевтические подходы, подробно изложены применяемые методы исследования, а также методы статистического анализа.

Третья глава содержит данные собственного исследования и их обсуждение. В главе продемонстрированы результаты стандартного цитогенетического исследования (СЦИ), FISH-исследования, проведен анализ влияния выявленных хромосомных aberrаций и комплексных нарушений кариотипа на клинико-лабораторные характеристики в дебюте заболевания. Анализ встречаемости различных хромосомных aberrаций при МКЛ показал, что типичная $t(11;14)(q13;32)$, определяемая методом СЦИ, обнаружена приблизительно у одной трети пациентов, в то время как FISH позволил выявить эту aberrацию у 82% больных. Выявляемость делеции 17p также была в 2 раза выше при использовании FISH метода, по сравнению с СЦИ. В ходе исследования была обнаружена ассоциация некоторых клинических и лабораторных характеристик с определенными генетическими аномалиями, например, лейкоцитоз чаще имел место у больных с КК, делецией *TP53*, aberrациями в гене *MYC*. Это наблюдение дает возможность выделить на ранних этапах обследования группу больных, нуждающихся в углубленном и более тщательном генетическом обследовании с целью определения прогноза и выбора терапии. Описаны результаты NGS-исследования, отражающие генетическую вариативность ЛКМ. Также представлено подробное исследование влияния клинических и биологических предикторов на неблагоприятный исход и прогрессирование ЛКМ. Продемонстрировано преимущество высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией стволовых клеток (ВДХТ+аутоТГСК) в дебюте ЛКМ у пациентов с классическим подтипом без aberrаций *TP53* по сравнению с менее интенсивными вариантами лечения и недостаточная результативность данного подхода в группе больных с агрессивным подтипом и aberrациями *TP53*. Проведено сравнение эффективности ВДХТ+аутоТГСК и таргетной терапии во 2-й линии при ЛКМ.

В заключении автор суммирует полученные данные, проводит сравнение с результатами современных исследований, подводит итог проделанной работы.

Представленные выводы соответствуют цели и задачам, отражают основные результаты исследования. Следует отдельно подчеркнуть важность исследования Надежды Нодариевны, как работы по продвижению современных лабораторных, прежде всего, генетических исследований в клиническую практику. Практические рекомендации логично вытекают из результатов выполненной научной работы и будут востребованы специалистами, занимающимися изучением ЛКМ. Автором приведены перспективы дальнейших исследований по теме диссертации.

Диссертационная работа изложена на хорошем научном языке.

Автореферат представлен на 23 страницах и полностью отражает содержание диссертационной работы.

По материалам диссертации опубликовано 11 печатных работ. 4 публикации входят в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ для публикации основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Замечания и вопросы по диссертационной работе

Принципиальные замечания к диссертационной работе отсутствуют. Имеются вопросы уточняющего характера:

1. Отмечалась ли ассоциация комплексного кариотипа с другими выявленными хромосомными абберациями?

2. В исследовании выделена неблагоприятная группа пациентов с ЛКМ с вовлечением ЦНС. Какой вариант лечения Вы считаете наиболее оптимальным при выявлении данного поражения в дебюте ЛКМ?

Указанные вопросы не носят принципиального характера и не влияют на положительную оценку диссертационной работы.

Заключение

Диссертационное исследование Немсцверидзе Надежды Нодариевны «Влияние клинических и биологических факторов на прогноз лимфомы из клеток мантии», выполненное под руководством доктора медицинских наук С.В. Сидоркевича и доктора биологических наук И.С. Мартынкевич, представленное к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28. Гематология и переливание крови, 3.3.8 Клиническая лабораторная диагностика, является законченной научно-квалификационной работой. По своей актуальности, методическому уровню, объему исследований, научной новизне и практической значимости научно-квалификационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (с изменениями на 16 октября 2024 г.; в редакции, действующей с 01 января 2025 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Немсцверидзе Надежда Нодариевна, заслуживает

присуждения степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28 – Гематология и переливание крови, 3.3.8 – Клиническая лабораторная диагностика.

Отзыв выдан для предъявления в Диссертационный совет Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» 68.1.007.01.

Официальный оппонент

Кандидат медицинских наук, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования им. профессора Б.В.Афанасьева, руководитель отдела клинической онкологии «Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

«30» 03 2026 г.

Михайлова Наталия Борисовна

Подпись Михайловой Наталии Борисовны заверяю:



руки заверяю: Михайлова Н.Б.
Специалист по кадрам
Иванченко
03 2026 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой, г. Санкт-Петербург

Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8,

Телефон: +7 (812) 338-62-65

<https://www.1spbgmu.ru>