

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Кислицыной Марии Анатольевны
«Характеристика кариотипа иммуностимулированных В-лимфоцитов
больных хроническим лимфолейкозом», представленной на соискание ученой
степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.21 –
гематология и переливание крови

Одним из важнейших факторов, определяющих прогноз клинического течения хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), является наличие у пациента в кариотипе хромосомных перестроек. Спектр цитогенетических aberrаций, характерных для ХЛЛ, не ограничивается исключительно этими хромосомными аномалиями: делециями 11q23/ATM, 13q14, 17p13/TP53 и трисомией хромосомы 12, идентифицируемыми при использовании метода FISH. Показано, что наличие любых транслокаций, а также комплексных нарушений кариотипа ассоциировано с неблагоприятным прогностическим значением у больных ХЛЛ. Стандартное цитогенетическое исследование (СЦИ) с использованием В-клеточных митогенов (LPS и TPA) является малоэффективным методом детекции хромосомных аномалий при ХЛЛ в связи с крайне низкой митотической активностью зрелых В-лимфоцитов – субстрата опухоли. Применение при СЦИ новой комбинации - олигонуклеотида DSP30 в сочетании с интерлейкином-2 (IL2) позволяет преодолевать эту проблему. Поэтому актуальной целью работы Кислицыной М.А. явилось изучение спектра хромосомных aberrаций в DSP30-стимулированных В-лимфоцитах больных ХЛЛ.

В результате проведенного анализа впервые на российской выборке пациентов показана высокая эффективность СЦИ с применением новой комбинации DSP30 и IL2 для выявления хромосомных аномалий, в том числе комплексного кариотипа, имеющего независимое неблагоприятное прогностическое значение при ХЛЛ. С целью детализации структуры выявленных нарушений проводился дополнительный анализ современными молекулярно-цитогенетическими методами исследования - многоцветной FISH (mFISH), многоцветного анализа хромосомных сегментов (mBAND) и сравнительной геномной гибридизации (aCGH).

Автором показано, что при резистентном и рецидивирующем течении ХЛЛ достоверно увеличивается частота выявления aberrантного кариотипа, в частности делеции 17p13 и комплексного кариотипа по сравнению с таковой у больных до

начала лечения. При анализе общей выживаемости у больных ХЛЛ продемонстрировано неблагоприятное прогностическое значение комплексного кариотипа с тремя и более нарушениями. Выявлена связь комплексных нарушений и несбалансированных структурных aberrаций с клинико-биологическими факторами неблагоприятного прогноза ХЛЛ, такими как стадии В/С по Binet, немутированный вариант генов *IGHV*. Определено, что несбалансированные перестройки достоверно чаще определялись в структуре комплексного кариотипа.

Применение в лабораторной практике сочетания методов СЦИ со специфической стимуляцией и FISH-исследования позволяет значительно увеличивать эффективность диагностики хромосомных аномалий у больных ХЛЛ. По результатам проведенного исследования предложен алгоритм цитогенетического исследования у пациентов с ХЛЛ. Рекомендовано проведение культивирования DSP30-стимулированных опухолевых В-лимфоцитов и FISH-анализа у больных ХЛЛ как до начала терапии, так и в прогрессии и рецидиве заболевания с целью выявления дополнительных параметров для стратификации больных на группы риска и выбора адекватной терапии.

Представленные в автореферате данные логично подводят к заключению. Выводы, представленные в автореферате, полностью обоснованы, отражают основные положения диссертации, определяются хорошим планированием исследований и их методической проработкой. На основании выполненной работы сформулированы рекомендации, которые могут применяться в практическом здравоохранении и для продолжения исследовательских работ по изучению спектра прогностически значимых цитогенетических аномалий у больных ХЛЛ. Принимая во внимание объем выполненных исследований, современную методологическую базу, обработку полученных результатов современными статистическими методами, достоверность и обоснованность выводов, представленных в диссертационной работе, не вызывает сомнений.

Заключение

Таким образом, анализ автореферата Кислицыной Марии Анатольевны позволяет заключить, что диссертационная работа является законченным квалификационным исследованием. Диссертация Кислицыной Марии Анатольевны, выполненная под руководством доктора биологических наук Сударикова Андрея

Борисовича и кандидата медицинских наук Обуховой Татьяны Никифоровны, по своей актуальности, уровню проведенных исследований, научной и практической ценности полученных результатов полностью соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» (с изменениями и дополнениями) в редакции от 11 сентября 2021 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.21 – Гематология и переливание крови.

Старший научный сотрудник
лаборатории цитогенетики

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение

«Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

(ФГБНУ «МГНЦ»),

кандидат медицинских наук

Миньженкова Марина Евгеньевна

Дата: 20.10.2021 г.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение

«Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 115522, Москва, ул. Москворечье, дом 1

Телефон: +7 (499) 612-86-07; e-mail: mgnc@med-gen.ru, сайт: <https://med-gen.ru/>

Подпись к.м.н. Миньженковой М.Е. заверяю

Ученый секретарь ФГБНУ «МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова»

Минздрава России

к.м.н.



Воронина Екатерина Сергеевна