

## ОТЗЫВ

официального оппонента — кандидата медицинских наук, заведующего лабораторией молекулярной онкологии, доцента кафедры патологической анатомии и клинической лабораторной диагностики федерального государственного бюджетного учреждения «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Друзя Александра Евгеньевича на диссертационную работу Абдурашидовой Рунизы Равильевны на тему «Исследование aberrаций микросателлитных повторов у пациентов с первичной медиастинальной В-клеточной крупноклеточной лимфомой», 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**

Первичная медиастинальная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) характеризуется активным выходом опухолевых клеток из-под иммунологического надзора, в основе которого лежат aberrации в хромосомных локусах 9p24.1, 6p21.3 и 16p13.13, где картированы ключевые гены, (*PD-L1/PD-L2*, *HLA*, *СP1А*, соответственно), продукты которых участвуют в регуляции противоопухолевого иммунного ответа. Учитывая хорошие результаты терапии первой линии у большинства пациентов и значительно более неблагоприятный прогноз при рецидиве или рефрактерном течении заболевания, поиск воспроизводимых лабораторных маркеров стратификации пациентов на группы риска имеет несомненную клиническую значимость. Диагностическая ценность стандартного кариотипирования при ПМВКЛ ограничена, в связи со скудной митотической активностью опухолевых клеток ПМВКЛ *in vitro*. Автор обоснованно рассматривает микросателлитные повторы как чувствительные индикаторы геномной нестабильности (*MSI-L/EMAST/LOH*), а фокус на «локусах иммунной привилегии» соответствует современным представлениям о патогенезе ПМВКЛ. Частота встречаемости aberrаций микросателлитных повторов и их прогностическая ценность при ПМВКЛ не изучена.

Таким образом, актуальность темы диссертационной работы Абдурашидовой Рунизы Равильевны не вызывает сомнений.

### **Соответствие темы диссертации указанным научным специальностям**

Цель, задачи и полученные результаты логичны и соответствуют паспортам научных специальностей 3.1.28. – Гематология и переливание крови (п. 3: Исследования по изучению этиопатогенетических механизмов становления и развития наследственных и

приобретенных болезней системы крови, основанных на достижениях естественных и фундаментальных наук (морфологии, молекулярной и клеточной биологии, генетики, иммунологии, биохимии и других), в том числе экспериментальных) и 3.3.8. - Клиническая лабораторная диагностика (п. 3: Клинико-лабораторные методы исследования для определения тяжести, периода и срока болезни, прогноза, контроля за лечением и его результатами и п. 11: Цитогенетические и молекулярно-генетические методы исследований).

### **Научная новизна результатов диссертационного исследования**

Научная новизна и логика исследования не вызывают сомнений и выстроены последовательно — от отрицательных результатов коммерчески доступных тест-систем для определения статуса микросателлитных локусов к валидированному таргетному решению, которое было разработано в рамках диссертационного исследования, и далее к клинически значимым выводам. Автор показал, что стандартные панели для оценки aberrаций микросателлитных повторов не позволяют надежно дифференцировать ПМВКЛ и диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому (ДВКЛ), выступившей в качестве группы сравнения. Исходя из ключевой особенности развития ПМВКЛ, соискателем выдвинута гипотеза о том, что основные события патогенеза происходят в «локусах иммунной привилегии» — 9p24.1 (*PD-L1/PD-L2*), 6p21.3 (*HLA*) и 16p13.13 (*CITA*), которые не входят в стандартные панели для определения статуса микросателлитных повторов. В соответствии с этим создана оригинальная панель праймеров, применение которой позволило выявить характерные aberrации микросателлитов у больных ПМВКЛ в отличие от ДВКЛ.

Следующим этапом для подтверждения диагностической ценности оригинальной панели и верификации хромосомных нарушений, проявляющихся aberrациями микросателлитных повторов, выполнен хромосомный микроматричный анализ. Продемонстрировано, что различные хромосомные нарушения, включая амплификации, делеции и случаи потери гетерозиготности при нейтральном числе копий, проявляются в виде aberrаций микросателлитных повторов анализируемых локусов.

Далее было выполнено иммуногистохимическое исследование экспрессии соответствующих белков PD-L1 и HLA-DR у тех же пациентов. Выявлено, что aberrации микросателлитных повторов вблизи генов *PD-L1/PD-L2* ассоциируются с наличием экспрессии PD-L1.

Завершающим, клинически значимым звеном стало исследование прогностической значимости анализируемых маркеров, доказано, что наличие потери гетерозиготности в

указанных «локусах иммунной привилегии» ассоциировано со снижением бессобытийной выживаемости, наиболее отчётливо — при нарушениях в локусе гена *PD-L1*.

### **Ценность для науки и практики**

Практическая значимость диссертационной работы Абдурашидовой Р.Р. заключается в анализе потенциальных предикторов неблагоприятного прогноза у больных ПМВКЛ, которые получили терапию в рамках протоколов R-DA-EPOCH/R-mNHL-BFM-90. В результате проведения диссертационного исследования было показано, что наличие aberrаций в одном и более микросателлитном локусе иммунной привилегии у больных ПМВКЛ позволяет выделить группу больных с неблагоприятным прогнозом.

Разработанный способ детекции aberrаций микросателлитных повторов в локусах бp21.3, 9p24.1 и 16p13.13 имеет дальнейший потенциал в исследовании механизмов чувствительности/резистентности к ингибиторам иммунных контрольных точек.

### **Достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Достоверность полученных результатов и выводов не вызывает сомнения. Работа выполнена на репрезентативном материале достаточной выборки пациентов. Продолжительный период наблюдения и тщательный анализ данных, проведенный с применением современных методов статистического анализа, обеспечивает надежность результатов исследования. В работе подробно освещены все этапы исследования, сопровождаемые необходимым количеством иллюстративного материала, таблиц и графиков. Выводы аргументированы и логично вытекают из данных проведенных исследований.

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 3 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, 1 статья в международном научном издании, а также 4 тезисных сообщения. Промежуточные результаты исследования были доложены и обсуждены на всероссийских и международных научно-практических конференциях.

### **Оценка структуры и содержания работы**

Текст диссертации написан в традиционной форме и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследований, главы собственных результатов с обсуждением, заключения, выводов, практических рекомендаций, списков сокращений и используемой литературы. Дополнительно представлено приложение. Диссертационная

работа изложена на 141 странице машинописного текста, иллюстрирована 36 рисунками и 19 таблицами.

Во «Введении» автор описывает актуальность научной проблемы, степень разработанности темы исследования, формулирует цель и задачи исследования, а также представляет информацию о научной новизне, теоретической и практической значимости работы, методологии и методах исследования.

В главе 1, посвящённой обзору литературы, автор последовательно рассматривает современные данные о патогенезе ПМВКЛ с акцентом на уклонение опухоли от иммунного ответа. Подробно охарактеризованы ключевые молекулярно-генетические события в локусах 9p24.1 (*PD-L1/PD-L2*), 6p21.3 (*HLA*) и 16p13.13 (*СИТА*), роль нарушений антиген-презентации и Т-клеточной анергии. Освещены принципы анализа микросателлитных повторов, особенности ПМВКЛ по сравнению с ДВКЛ. Особое внимание уделено терапии первой линии и факторам прогноза заболевания. Литературный обзор написан последовательно и критично, хорошо иллюстрирован и чётко подводит к постановке цели и задач исследования, обосновывая актуальность темы.

В главе 2, «Материалы и методы», подробно представлена клиническая характеристика когорты больных ПМВКЛ и группы сравнения ДВКЛ. Отдельно подчёркнуто, что исследование выполнено с анализом парных образцов опухоли и нормальной ткани для оценки наследования и исключения герминальных вариантов. Детально изложены методы исследования: фрагментный анализ с капиллярным электрофорезом; дизайн оригинальной панели праймеров; использование коммерческих панелей COrDIS MSI/COrDIS Plus; хромосомный микроматричный анализ; иммуногистохимическая оценка экспрессии белков. Описаны критерии интерпретации MSI-L/EMAST/LOH.

Глава 3 посвящена анализу результатов и их обсуждению. Материал главы логично структурирован и адекватно иллюстрирован. Показано, что стандартные панели не позволяют выявить различия в статусе микросателлитных маркеров между ПМВКЛ и ДВКЛ, и выявленные нарушения не ассоциированы с неблагоприятным течением ПМВКЛ. В то же время, оригинальная таргетная панель, сфокусированная на «локусах иммунной привилегии» (6p21.3, 9p24.1, 16p13.13), выявляет более высокую частоту aberrаций микросателлитов у ПМВКЛ по сравнению с ДВКЛ. Хромосомный микроматричный анализ подтвердил, что выявленные aberrации микросателлитных локусов отражают конкретные геномные нарушения (амплификацию, делецию, потерю гетерозиготности при нейтральном числе копий и др.). Показана прогностическая значимость аномалий микросателлитных повторов: наличие потери гетерозиготности хотя бы по одному из таргетных локусов

связано со снижением бессобытийной выживаемости, наиболее выражено — для региона *PD-L1* (9p24.1). Полученные результаты последовательно сопоставлены с известными факторами прогноза ПМВКЛ.

В заключении сформулированы основные положения диссертации, логично вытекающие из представленных данных. Сделанные выводы соответствуют цели и задачам работы. Практические рекомендации основаны на полученных результатах и будут востребованы специалистами, занимающимися диагностикой, лечением и исследованием ПМВКЛ.

Автореферат диссертации оформлен в рамках общепринятых требований, написан в четком и лаконичном стиле, что позволяет свободно ориентироваться в материале диссертационного исследования.

### **Недостатки по содержанию и оформлению работы**

Работа однозначно заслуживает положительной оценки. Отмечена высокая научно-практическая ценность результатов диссертационной работы. Выявленные недочёты носят технический характер и не умаляют достоинств выполненной работы. Принципиальных замечаний по сформулированным в работе цели и задачам исследования, выбору методологических подходов и обоснованности выдвинутых автором положений и выводов нет.

В рамках дискуссии может быть задан вопрос: «Каков возможный механизм негативного прогностического значения aberrаций микросателлитных повторов в локусе 9p24.1 (*PD-L1*), во всех ли проанализированных случаях потеря гетерозиготности данного локуса сопровождала амплификацию или увеличение числа копий гена?»

### **Заключение**

Диссертационная работа Абдурашидовой Рунизы Равильевны на тему «Исследование aberrаций микросателлитных повторов у пациентов с первичной медиастинальной В-клеточной крупноклеточной лимфомой», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук» по специальностям 3.1.28. — «Гематология и переливание крови» и 3.3.8. - «Клиническая лабораторная диагностика», является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научно-практическая задача по определению факторов неблагоприятного прогноза у пациентов с ПМВКЛ. Диссертационное исследование полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 года (с изменениями и дополнениями в редакции от 16.10.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук, а ее автор — Абдурашидова Руниза Равильевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28. — «Гематология и переливание крови» и 3.3.8. - «Клиническая лабораторная диагностика».

**Официальный оппонент**

Кандидат медицинских наук,  
заведующий лабораторией молекулярной онкологии,  
доцент кафедры патологической анатомии и клинической лабораторной диагностики  
ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева»  
Минздрава России

**Александр Евгеньевич Друй**

**Подпись официального оппонента Друя А.Е. заверяю:**

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ детской гематологии,  
онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева»  
Минздрава России,

доктор медицинских наук, доцент **Дмитрий Сергеевич Блинов**

«10» сентября 2025 г.



**Сведения об организации:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Адрес: ул. Саморы Машела, д. 1, г. Москва, ГСП-7, 117198  
Официальный сайт: [www.fnkc.ru](http://www.fnkc.ru)  
Электронная почта: [info@dgoi.ru](mailto:info@dgoi.ru)  
Телефон: +7 (495) 287-65-70