

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, ведущего научного сотрудника, заведующего отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) №1 НИИ детской онкологии и гематологии им. академика РАМН Л. А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Валиева Тимура Теймуразовича на диссертационную работу Абдурашидовой Рунизы Равильевны «Исследование аберраций 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) — редкий подтип агрессивных В-клеточных лимфом, отличающийся особыми механизмами уклонения от иммунного надзора, ассоциированными с геномными нарушениями в регионах 9p24.1 (*PD-L1/PD-L2*), 6p21.3 (*HLA*), 16p13.13 (*СИТА*), а также уникальным профилем экспрессии генов, что позволило выделить ПМВКЛ из гетерогенной группы диффузных В-клеточных крупноклеточных лимфом в качестве самостоятельной нозологической единицы.

Современные программы терапии с включением ритуксимаба позволяют достичь многолетней общей выживаемости при ПМВКЛ превышающей 90% у взрослых и детей. Тем не менее, в случаях рецидива/рефрактерного течения заболевания, прогноз существенно ухудшается. В связи с этим крайне важен поиск дополнительных факторов, позволяющих прогнозировать вероятность развития рецидива/рефрактерного течения ПМВКЛ. На сегодняшний день не существует валидированных молекулярных маркеров, ассоциированных с исходом терапии ПМВКЛ. В

связи с чем углубленные молекулярно-биологические исследования лимфомагенеза являются актуальными и значимыми, поскольку позволят разработать риск-адаптированные принципы терапии данного заболевания. Одним из направлений поиска прогностических факторов при ПМВКЛ является анализ аберрации микросателлитных повторов, которому посвящено диссертационное исследование Абдурашидовой Р.Р. Выбранная диссертантом тема весьма актуальна и имеет значительные теоретические и практические перспективы.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Работа опирается на современные клинико-молекулярные представления о ПМВКЛ и соответствует паспортам специальностей 3.1.28. Гематология и переливание крови, 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика.

Достоверность полученных результатов и обоснованность выводов обеспечивается использованием современных методов исследований, репрезентативностью выборки, дизайном работы и статистическими методами обработки материала. Работа выполнена на высоком теоретическом и методологическом уровне.

В работе подробно освещены все этапы исследования, сопровождаемые необходимым количеством наглядного иллюстративного материала, таблиц и графиков. Выводы аргументированы и логично вытекают из поставленных цели и задач.

По теме диссертации опубликовано 3 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, 1 статья на английском языке и 4 тезисных сообщения. Промежуточные результаты исследования были неоднократно доложены на крупных профильных научных конференциях и конгрессах.

Научная новизна и теоретическая значимость работы

Исследования aberrаций микросателлитных повторов при ПМБКЛ ранее не проводились. Соискателем впервые выполнен поиск aberrаций микросателлитных повторов по локусам стандартных панелей COrDIS MSI и COrDIS Plus в опухолевых клетках ПМБКЛ. В качестве группы сравнения были выбраны больные диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ). Отмечена низкая информативность стандартных панелей, поскольку выявляемые нарушения оказались неспецифичными для ПМБКЛ, и не влияли на прогноз заболевания.

С учетом особенностей патогенеза ПМБКЛ, а именно определяемых генетических aberrаций в локусах 6p21.3 (*HLA*), 9p24.1 (*PD-L1/PD-L2*) и 16p13.13 (*СИТА*), приводящих к снижению иммуногенности опухоли и индукции Т-клеточной анергии, соискателем была разработана и апробирована оригинальная таргетная панель праймеров для ПМБКЛ (получен патент на изобретение). Доказано, что aberrации микросателлитных повторов в локусах иммунной привилегии значимо чаще встречаются при ПМБКЛ, чем при ДВКЛ и наличие потери гетерозиготности (ЛОН) по одному и более маркерам ассоциируется со снижением бессобытийной выживаемости у больных ПМБКЛ на протоколах R-DA-EPOCH/R-mNHL-BFM-90. Наиболее значимым из исследованных маркеров была ЛОН в области гена *PD-L1*.

При сопоставлении aberrации микросателлитных повторов локусов 6p21.3 (*HLA-DR*), 9p24.1 (*PD-L1/PD-L2*) и 16p13.13 (*СИТА*) с хромосомными нарушениями и экспрессией белков *PD-L1* и *HLA-DR*, оцененной методом иммуногистохимии, автором показано, что фрагментный анализ исследованных маркеров фиксирует хромосомные нарушения и aberrации микросателлитных повторов вблизи генов *PD-L1/PD-L2* ассоциируются с наличием экспрессии белка *PD-L1*.

Таким образом, изложенные выше факты убедительно свидетельствуют о высокой новизне и большой теоретической значимости работы, которая расширила и существенно дополнила представления о патогенезе ПМВКЛ.

Практическая значимость

Представленный в работе подход к выявлению аллельного дисбаланса чувствителен к хромосомным нарушениям и, учитывая доступность и простоту метода, может использоваться в качестве скринингового инструмента для выявления подгруппы ПМВКЛ с повышенным риском неблагоприятного исхода.

Потеря гетерозиготности по одному и более микросателлитным локусам иммунной привилегии (6p21.3, 9p24.1, 16p13.13) у больных ПМВКЛ ассоциируется со снижением бессобытийной выживаемости с 81 % до 52 %, $P = 0,036$, что в перспективе может стать основой для разработки риск-адаптированных программ терапии ПМВКЛ.

Оценка структуры и содержания работы

Диссертация имеет логичное построение и представлена следующими разделами: введение, обзор литературы (глава 1), материалы и методы (глава 2), результаты и обсуждение (глава 3), заключение, выводы, практические рекомендации, списки сокращений и литературы, одно приложение. Библиографический указатель содержит 212 литературных источников, из них 16 отечественных, 196 - зарубежных. Работа представлена на 141 странице, содержит 36 рисунков и 19 таблиц. Автореферат соответствует основным положениям и выводам диссертации.

Во «Введении» обоснована актуальность исследования микросателлитов при ПМВКЛ, сформулирована цель и в соответствии с ней задачи исследования. Охарактеризованы научная новизна, научно-практическое значение, методология и методы исследования, выносимые на защиту положения. Представлена информация об апробации диссертации.

Замечаний и комментариев по этой части диссертационной работы не возникло.

В главе 1 автор проводит полный анализ всего спектра отечественных и зарубежных источников, посвященных изучаемой тематике. Основное внимание уделено современным представлениям о прогнозе, патогенезе ПМВКЛ, а также различным типам микросателлитных нарушений. Обзор последовательно обосновывает выбор исследованных маркеров. Глава завершается заключением, подводящим итоги обзора и формулирующим предпосылки исследования. Глава хорошо структурирована, написана грамотно, академичным языком и отражает глубокое понимание автором изучаемой проблемы.

В главе 2 представлена подробная характеристика групп пациентов, а также дизайн лабораторной части исследования. Детально освещены клинические особенности больных ПМВКЛ и группы сравнения – ДВКЛ. Используемые в работе международные прогностические индексы и лабораторные методики являются современными и общепринятыми. А использованные статистические методы позволили провести анализ полученных результатов на высоком уровне.

В главе 3 автором приведены результаты исследовательской части работы. Убедительно доказана целесообразность изучения локусов иммунной «привилегии» при ПМВКЛ. Хромосомный микроматричный анализ подтвердил, что зарегистрированные микросателлитные события отражают геномные нарушения. Продемонстрирована неблагоприятная прогностическая значимость aberrаций микросателлитных повторов. При наличии LOH хотя бы по одному из таргетных локусов отмечено снижение бессобытийной выживаемости, что наиболее выражено — для региона *PD-L1*. Полученные результаты последовательно сопоставлены с ранее опубликованными литературными данными.

При прочтении главы 3 возник вопрос, который бы хотелось обсудить в рамках дискуссии. Каковы результаты лечения больных ПМВКЛ по

протоколам R-DA-EPOCH и R-mNHL-BFM-90? Данный вопрос возник в связи с тем, что Вы приводите более низкие показатели бессобытийной выживаемости на программе R-DA-EPOCH по сравнению с протоколом R-mNHL-BFM90, возможно, метотрексат-содержащие режимы, успешно зарекомендовавшие себя в детской онкогематологии, являются программой выбора при ПМВКЛ?

В «Заключении» обобщены полученные результаты диссертационной работы, представлена научная новизна и практические рекомендации их применения. Выводы диссертации соответствуют цели и поставленным задачам, логичны и достоверны

Недостатки по содержанию и оформлению работы

Существенных замечаний по поставленным в работе цели и задачам, выбору методических подходов и обоснованности выдвинутых автором положений и выводов нет. Работа заслуживает безусловной положительной оценки.

Заключение

Диссертационная работа Абдурашидовой Рунизы Равильевны на тему «Исследование аббераций микросателлитных повторов у пациентов с первичной медиастинальной В-клеточной крупноклеточной лимфомой», выполненная под руководством кандидата медицинских наук Мангасаровой Яны Константиновны и доктора биологических наук Сударикова Андрея Борисовича и 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 задача поиска маркеров неблагоприятного прогноза при ПМВКЛ. Диссертация полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительства РФ №842

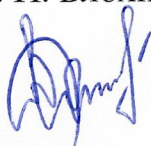
от 24 сентября 2013 года (с изменениями и дополнениями в редакции от 16.10.2024г), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор — Абдурашидова Руниза Равильевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28. Гематология и переливание крови и 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика.

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий отделением детской онкологии и
гематологии (химиотерапия гемобластозов) №1
НИИ детской онкологии и гематологии
им. академика РАМН Л.А.Дурнова

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина»

Минздрава России



Валиев Тимур Теймуразович

Подпись доктора медицинских наук Валиева Тимура Теймуразовича,
заверяю:

Учёный секретарь ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н. Н. Блохина» Минздрава России,
кандидат медицинских наук

«10» ноября 2025



Кубасова Ирина Юрьевна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России

Адрес: 115522, г. Москва, ул. Каширское шоссе, 24.

Телефон: 8 (499) 444-24-24

Факс: +7(499) 323-54-44, Адрес сайта: <http://ronc.ru>