

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО
«Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский
университет имени акад. И.П. Павлова»

Министерства здравоохранения
Российской Федерации

доктор медицинских наук, профессор



А.Д. Кулагин

А.Д. Кулагин

« 22 » *октября* 2025 года

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертации Абдурашидовой Рунизы Равильевны на тему: «Исследование aberrаций микросателлитных повторов у пациентов с первичной медиастинальной В-клеточной крупноклеточной лимфомой», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.28. Гематология и переливание крови и 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика.

Актуальность темы диссертационной работы

Первичная медиастинальная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) – редкий подтип агрессивных В-клеточных лимфом, характерный для молодых пациентов и отличающийся выраженными механизмами иммунного уклонения. Ключевую роль в формировании иммунной «привилегии» играют генетические aberrации в патогенетически значимых локусах 9p24.1 (*PD-L1/PD-L2*), 6p21.3 (*HLA*) и 16p13.13 (*СИТА*), которые ведут к снижению иммуногенности опухоли и индукции Т-клеточной анергии. Несмотря на относительно благоприятные исходы у большинства больных на стандартной терапии, при развитии рецидивов/рефрактерности эффективность противорецидивного лечения остаётся ограниченной, что усиливает потребность в надежных инструментах ранней стратификации по рискам исхода заболевания.

В настоящее время отсутствуют валидированные молекулярные или иммуногистохимические маркеры, позволяющие надежно прогнозировать исход ПМВКЛ. Микросателлитные повторы представляют особый интерес как чувствительные индикаторы разных форм нестабильности — MSI (microsatellite instability), EMAS (elevated microsatellite alterations at selected tetranucleotide repeats), потери гетерозиготности (LOH) и более крупных хромосомных нарушений. На сегодняшний день структура и частота микросателлитных aberrаций при ПМВКЛ не изучена.

Целью данного исследования явилось исследование aberrаций микросателлитных повторов в опухолевых клетках ПМВКЛ, оценка их прогностической значимости. В этом свете актуальность диссертационной работы Абдурашидовой Рунызы Равильевны не подвергается сомнению.

Новизна исследований и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором проанализирована и охарактеризована структура и частота встречаемости aberrаций микросателлитных повторов по локусам стандартных панелей COrDIS MSI и COrDIS Plus у больных ПМВКЛ и диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ), которая выступила в качестве группы сравнения. Показано, что нарушения, выявляемые стандартными панелями неспецифичны для ПМВКЛ, и не влияют на прогноз заболевания.

В связи с этим Абдурашидова Р. Р. разработала оригинальную панель праймеров, включающую локусы вовлеченные в патогенез ПМВКЛ (патент на изобретение «Тест-система и способ выявления геномной нестабильности локусов 9p24.1 и 16p13.13 при ПМВКЛ», № 2846219 от 02.09.2025). Панель апробирована на больных ПМВКЛ и ДВКЛ, было продемонстрировано значимое преобладание aberrаций в локусах иммунологической толерантности при ПМВКЛ.

Для подтверждения диагностической ценности оригинальной панели и верификации хромосомных нарушений, проявляющихся aberrациями

микросателлитных повторов выполнен хромосомный микроматричный анализ. Продемонстрировано, что различные хромосомные нарушения, включая амплификацию, делецию и потерю гетерозиготности при нейтральном числе копий, проявляются в виде aberrаций микросателлитных повторов.

Также в работе оценена взаимосвязь aberrаций микросателлитных повторов ключевых иммунорегуляторных локусов 6p21.3, 9p24.1, 16p13.13 с экспрессией PD-L1 и HLA-DR при ПМВКЛ. Выявлено, что aberrации микросателлитных повторов вблизи генов *PD-L1/PD-L2* ассоциируются с наличием экспрессии PD-L1.

При исследовании прогностической значимости проанализированных маркеров у больных ПМВКЛ на протоколах R-DA-EPOCH/R-mNHL-BFM-90, продемонстрировано, что LOH по одному и более микросателлитным локусам иммунной привилегии (6p21.3, 9p24.1, 16p13.13) у больных ПМВКЛ ассоциируется со снижением бессобытийной выживаемости, наиболее значимым при LOH в области *PD-L1*, тогда как прогностическая значимость других исследованных молекулярных и иммуногистохимических маркеров не обнаружена.

Таким образом, соискателем успешно решена поставленная цель исследования. В диссертационной работе Абдурашидовой Рунизы Равильевны сформулированы выводы и практические рекомендации, основанные на достаточном лабораторном и клиническом материале.

Значимость для науки и практики

Диссертационная работа имеет несомненную научную и практическую значимость.

Автором было показано, что aberrации микросателлитных повторов по локусам стандартных панелей COrDIS MSI и COrDIS Plus при ПМВКЛ выявляются крайне редко и выявленные изменения не ассоциированы с прогнозом на протоколах R-DA-EPOCH/R-mNHL-BFM-90, что позволяет

сделать вывод о неспособности стандартных панелей стратифицировать больных по группам риска.

Разработанная соискателем оригинальная панель маркеров, позволила доказать, что aberrации микросателлитных повторов в локусах 6p21.3, 9p24.1 и 16p13.13 у больных ПМВКЛ встречаются значительно чаще, чем у больных ДВКЛ и наличие aberrаций по одному и более микросателлитным локусам иммунной привилегии у больных ПМВКЛ позволяет выделить группу больных с неблагоприятным прогнозом.

Абдурашидова Р. Р. также исследовала частоту встречаемости маркеров, связанных со снижением иммуногенности опухоли (отсутствие экспрессии HLA-DR, aberrации микросателлитных повторов локусов 6p21.3 и 16p13.13), выявленные нарушения могут в дальнейшем использоваться для детализации механизмов развития резистентности к ингибиторам иммунных контрольных точек.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Разработанный метод исследования aberrаций микросателлитных повторов в локусах «иммунологической толерантности» может использоваться в рутинной клинической практике в качестве скринингового исследования. В случае выявления aberrаций больным возможно проведение цитогенетического исследования для верификации хромосомного нарушения. Данные о наличии aberrаций микросателлитных повторов в одном или более локусах иммунной «привилегии» (6p21.3 (*HLA*), 9p24.1 (*PD-L1/PD-L2*) и 16p13.13 (*СИТА*)) в опухоли могут выделить группу больных ПМВКЛ с неблагоприятным прогнозом. Таким образом, полученные в диссертационной работе результаты и выводы могут быть использованы в практической деятельности врачей-гематологов для планирования лечения пациентов с ПМВКЛ.

Личный вклад автора

Автор принимала непосредственное участие в обследовании и лечении пациентов, включенных в исследование, участвовала в разработке дизайна исследования и планировании работы, в сборе биологического материала, выполняла лабораторную часть, проводила систематизацию и обработку полученных результатов, участвовала в подготовке статей к публикации.

Печатные работы

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 3 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, 1 статья на английском языке, а также 4 тезисных сообщений.

Структура, содержание и оценка диссертационной работы

Диссертационная работа изложена на 141 странице машинописного текста, иллюстрирована 36 рисунками и 19 таблицами. Работа состоит из глав «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», «Заключение», «Выводы». Работа содержит список условных сокращений, список литературы и приложение. Библиографический указатель содержит 212 литературных источников, из них 16 отечественных, 196 - зарубежных.

В разделе «Введение» представлена актуальность темы, степень ее разработанности, логично сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

Обзор литературы написан подробно, включает данные о морфологических особенностях и патогенезе ПМВКЛ, подробно расписаны варианты терапии первой линии и факторы, влияющие на прогноз. Один из разделов обзора посвящен детальному описанию микросателлитов и различным видам их нарушений. Глава написана хорошим литературным языком, легко читается и в полной мере отражает сложность изучаемой проблемы.

В главе, посвящённой материалам и методам, автор представляет характеристику больных, дизайн исследования описывает использованные методы исследования и статистического анализа. Основными молекулярно-биологическими методами исследования явились фрагментный анализ по результатам мультиплексной ПЦР, хромосомный микроматричный анализ и метод иммуногистохимии.

В главе 3, посвящённой результатам, автор представляет данные собственного исследования и обсуждение полученных результатов.

В заключении приводятся основные положения данной работы. Выводы, представленные в диссертации, соответствуют цели и поставленным задачам.

Недостатки по содержанию и оформлению работы

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Абдурашидовой Рунизы Равильевны на тему: «Исследование aberrаций микросателлитных повторов у пациентов с первичной медиастинальной В-клеточной крупноклеточной лимфомой», является научно-квалификационной работой и содержит решение актуальной научно-практической задачи – определены особенности aberrаций микросателлитных повторов и оценена их прогностическая значимость при ПМВКЛ. Работа выполнена на высоком научном и методическом уровне. Полученные результаты имеют несомненный практический интерес и могут быть рекомендованы для внедрения в клиническую практику.

Таким образом, по своей актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, а также объёму и уровню проведенного исследования диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», от

