

ОТЗЫВ

на автореферат Карповой Виктории Сергеевны

«Клинические и молекулярно-генетические особенности диффузной В-крупноклеточной лимфомы с поражением центральной нервной системы», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28. Гематология и переливание крови и 1.5.7. Генетика

Актуальность темы диссертации. Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) является наиболее распространенным вариантом неходжкинских лимфом, который характеризуется высокой клинической и морфологической гетерогенностью. Несмотря на достигнутые успехи в лечении, связанные с введением в протоколы терапии больных ДВККЛ препарата моноклонального анти-CD20 антитела ритуксимаба, в дальнейшем, около 40% пациентов сталкиваются с рецидивом заболевания. До трети случаев диффузной В-крупноклеточной лимфомы возникают экстранодально, в том числе вовлекают центральную нервную систему.

В настоящее время данные о пациентах с вторичным вовлечением ЦНС при ДВККЛ в России ограничены. В мире в целом, имеется небольшое количество исследований по полноэкзомному секвенированию биологических образцов опухолевой ткани.

Все вышеперечисленное определяет высокую актуальность темы диссертационной работы В.С. Карповой.

Дизайн исследования. Диссертационная работа имеет характер ретроспективного исследования. В работе использованы современные специальные методы исследования: анализ специализированных баз данных, фенол-хлороформная экстракция ДНК, полноэкзомное секвенирование методом парно-концевых прочтений на аппарате Illumina HiSeq 1500, биоинформационная обработка, прямое капиллярное секвенирование по Сенгеру, методы ПЦР-диагностики.

Достоверность результатов и выводов не вызывает сомнений и обеспечена применением в ходе исследования комплекса современных методов исследования и статистической обработки. Исследование выполнено на крупной выборке больных ДВККЛ (284 пациента собственной группы исследования и

403 пациента анализируемой базы данных). Диагноз заболевания был подтвержден иммуногистохимическим исследованием, установлен в соответствии критериям ВОЗ. Использовались апробированные лабораторно-инструментальные методы, сертифицированные наборы реагентов и приборы, современные компьютерные программы для анализа и обработки полученных данных.

Научная новизна работы несомненна. Автором впервые на отечественной группе больных получены данные по сравнительной характеристике пациентов с ПЛЦНС и ДВККЛ с вторичным вовлечением в опухолевый процесс ЦНС, проведена оценка особенностей клинического течения, данных лабораторных и инструментальных методов исследования, а также изучен мутационный профиль ДВККЛ с вторичным поражением ЦНС с применением секвенирования нового поколения (NGS). Полученные результаты сопоставлены с зарубежными данными из C-Bioportal for cancer genomics

Данные, полученные в ходе исследования, позволили получить новую информацию о биологии опухоли, выявить новые молекулярно-генетические механизмы прогрессии лимфомы с поражением ЦНС, связанные с активацией NF- κ B и JAK-STAT сигнальных путей за счет мутаций в генах *MYD88*, *NOTCH1*, *CD79B*, *CARD11*, *PIM1* и *STAT3*, нарушением в онкосупрессорных генах системы ремоделирования хроматина *ARID1A*, *KMT2D*, *SMARCA4* и главном онкосупрессорном гене *TP53*.

Теоретическая и практическая значимость работы вытекают из высокой научной значимости полученных результатов. Результаты исследования внедрены в практику гематологического отделения Городского гематологического центра г. Новосибирска, в учебный процесс кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППФ Новосибирского государственного медицинского университета и практику лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТГПМ – филиал ИЦиГ СО РАН.

Представленный автореферат диссертации написан хорошим научным языком, прекрасно иллюстрирован рисунками и таблицами. Выводы полностью соответствуют полученным результатам и положениям, вынесенным на защиту.

На основании анализа автореферата и сказанного выше следует заключить, что диссертационная работа Карповой Виктории Сергеевны «Клинические и молекулярно-генетические особенности диффузной В-крупноклеточной лимфомы с поражением центральной нервной системы», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполнена на высоком научно-методическом уровне, является законченным трудом, в котором решена актуальная научная задача - на основании изучения особенностей клинического течения, данных лабораторно-инструментальных методов исследования и анализа мутационного профиля дана сравнительная характеристика первичного и вторичного поражения ЦНС при диффузной В-крупноклеточной лимфоме, установлены различные молекулярные подтипы опухоли с вовлечением ЦНС и выявлена факторы риска вторичного вовлечения нервной ткани при ДВККЛ, соответствует требованиям предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата наук постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 N 842 (ред. от 18.03.2023) "О порядке присуждения ученых степеней" (вместе с "Положением о присуждении ученых степеней"), а ее автор, Карпова Виктория Сергеевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28. Гематология и переливание крови и 1.5.7. Генетика.

Руководитель лаборатории
биохимии чужеродных соединений
НИИ молекулярной биологии
и биофизики ФИЦ ФТМ
д.б.н., профессор



Гришанова А.Ю.

Подпись д.б.н., профессора Гришановой А.Ю. подтверждаю.

Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики – структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», 630117, ул. Тимакова, д. 2/12, Телефон: 8(383) 334-80-06, E-mail: agrish@niimbb.ru

Личную подпись Гришановой А.Ю. заверяю
виз. спец. отдела кадров ФИЦ ФТМ
"2" мая 2023 г. подпись С.В. Венедиктова

