

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Карповой Виктории Сергеевны на тему:
«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.

Тема, избранная В.С. Карповой для диссертационного исследования, является одной из наиболее актуальных для современной медицины. В последние десятилетия наблюдается большие достижения в понимании патогенеза и разработке подходов к таргетной терапии диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ). Однако, это не позволило решить ряда клинических проблем, связанных с развитием разных клинических вариантов рецидива опухоли, в том числе с вовлечением центральной нервной системы (ЦНС), которые сопровождаются высокой летальностью. Препятствием для успешного прогнозирования, профилактики и лечения НХЛ с вовлечением ЦНС является недостаточное понимание молекулярно-генетических основ фенотипической гетерогенности ДВККЛ.

Несмотря на уже имеющиеся данные о прогностических факторах вовлечения в опухолевый процесс ЦНС, требуется дальнейшее усовершенствование использующегося в практике врача-гематолога прогностического индекса ЦНС-МПИ, в том числе, дополнение его генетическими маркерами.

Это позволяет считать тему диссертационной работы Виктории Сергеевны Карповой, бесспорно, актуальной, а выполнение ее – своевременным. Полученные исследователем результаты представляют большой научный и практический интерес как для клиницистов-гематологов, так и для генетиков.

Целью исследования являлось создание сравнительной характеристики первичного и вторичного поражения ЦНС при диффузной В-крупноклеточной лимфоме на основании анализа особенностей клинического течения, данных

лабораторно-инструментальных методов исследования и мутационного профиля клеток опухоли. Полученные сведения сравнительного анализа положены в основу разработки факторы риска вторичного вовлечения ЦНС.

Для решения поставленных в работе цели и задач автором выполнен всесторонний анализ клинических, лабораторно-инструментальных и молекулярно-генетических данных более 400 пациентов с ДВККЛ из международной базы данных и 284 больных собственной группы исследования. Использованы современные специальные методы клинического обследования (МРТ-исследование головного и спинного мозга, исследование ликвора и др.), а также молекулярно-генетические методики (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).

Научная новизна выполненного исследования высока и подтверждается поддержкой гранта Президента РФ в 2019-2022 гг. на тему: «Исследование мутационного профиля диффузной В-крупноклеточной лимфомы методом высокопроизводительного секвенирования для разработки молекулярных основ принятия решения о выборе программы терапии и профилактики поражения центральной нервной системы» и 2 патентами на изобретение (РФ и Евразийского патентного ведомства). Автором впервые получены данные по характеристике первичного и вторичного вовлечения ЦНС при ДВККЛ на отечественной группе пациентов, отмечены отличия от зарубежной когорты больных, установлены факторы риска вторичного вовлечения нервной ткани при изучаемом варианте опухоли у пациентов группы собственного исследования.

Впервые на российской выборке больных изучен мутационный профиль ДВККЛ с вторичным поражением ЦНС с применением высокопроизводительного секвенирования нового поколения. Полученные результаты сопоставлены с зарубежными данными из C-Bioportal for cancer genomics, что позволило обобщить сведения и получить новую информацию о биологии опухоли. Диссертантом

выявлены новые молекулярно-генетические механизмы развития ДВККЛ 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*, нарушения в онкосупрессорных генах системы ремоделирования хроматина *ARID1A*, *KMT2D*, *SMARCA4* и главном онкосупрессорном гене *TP53*.

Практическая значимость. Результаты, полученные В.С. Карповой в ходе исследования, будут способствовать решению новых задач по разработке целенаправленной терапии ДВККЛ как на этапе определения высокого риска вторичного вовлечения ЦНС, так и на этапе уже развившегося поражения ЦНС.

Проведенное исследование молекулярно-генетического профиля ДВККЛ с поражением ЦНС с привлечением международной базы CBioportal for cancer genomics database расширяет информацию о молекулярной биологии опухоли и способствует дальнейшему развитию междисциплинарных исследований в онкогематологии. Особой научной ценностью работы является тот факт, что по результатам работы создан банк ДНК, полученной от пациентов с ДВККЛ с поражением ЦНС, который может быть использован для дальнейших исследований генетической архитектуры данной опухоли.

Результаты работы внедрены 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.

Положения, выносимые на защиту и практические рекомендации обоснованы и логично вытекают из результатов собственного исследования. Статистическая обработка с привлечением методов анализа *in silico* убеждает в достоверности выводов.

Следует отметить широкую освещенность работы на научных форумах различного уровня, а также представление материалов диссертации в центральной печати.

Автореферат диссертации написан четко, хорошим литературным языком, достаточно иллюстрирован.

Представленная работа Карповой Виктории Сергеевны на тему: «Клинические и молекулярно-генетические особенности диффузной В-крупноклеточной лимфомы с поражением центральной нервной системы» выполнена на хорошем методическом и научном уровне, является законченным трудом, имеет большое теоретическое и практическое значение для гематологов, онкологов, лабораторных и клинических и лабораторных генетиков. По цели, задачам, объему исследований, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертация 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.

Заведующая кафедрой онкологии
и паллиативной медицины имени
академика А.И. Савицкого
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России
д.м.н., профессор, академик РАН



Поддубная Ирина Владимировна

Подпись, д.м.н., профессора, академика РАН Поддубной И.В. заверяю.

Ученый секретарь
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России
д.м.н., профессор



Чеботарева Татьяна Александровна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, сайт: www.rmaro.ru, e-mail: rmaro@rmaro.ru, телефон: 8 (495) 680-05-99.