

Отзыв

на автореферат диссертации Чуркиной Марии Игоревны на тему:
«Метилирование генов p53-чувствительных микроРНК *MIR-34A*, *MIR-34B/C*, *MIR-129-2* и *MIR-203* при диффузной В-крупноклеточной лимфоме», 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 одним из наиболее распространенных вариантов неходжкинских лимфом, которая характеризуется высокой клинической и морфологической гетерогенностью. Несмотря на достигнутые успехи в лечении, связанные с введением в протоколы терапии больных ДВККЛ моноклонального анти-CD20 антитела ритуксимаба, у трети пациентов не наступает полная клинико-гематологическая ремиссия.

Проведенное диссертационное исследование является первой попыткой оценить связь метилирования ряда генов p53-чувствительных онкосупрессорных микроРНК с формированием резистентности к терапии с применением схемы R-CHOP при ДВККЛ.

В связи с этим, диссертационное исследование Чуркиной М.И. является актуальным как с точки зрения теоретического изучения p53-чувствительных микроРНК и аббераций в гене TP53 при ДВККЛ, что существенно расширяет наши знания о биологии опухоли, так и диагностики лимфомы, разделении пациентов на группы риска и оптимизации терапевтической тактики.

Диссертационная работа имеет характер ретроспективного исследования. При ее выполнении использованы современные специальные методы исследования: фенол-хлороформная экстракция ДНК, методы ПЦР-диагностики, метил-чувствительный анализ кривых плавления высокого разрешения, прямое капиллярное секвенирование по Сэнгеру и биоинформационный анализ данных.

Достоверность результатов и выводов сомнений не вызывает и обеспечена применением в ходе работы комплекса современных методов исследования и статистической обработки. Исследование выполнено на крупной выборке больных, включающей 136 пациентов с диагнозом ДВККЛ и 11 пациентов с поликлональной В-клеточной гиперплазией. Диагноз был подтвержден иммуногистохимическим исследованием, установлен в соответствии с действующими 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 комплексно описывается метилирование генов онкосупрессорных p53-чувствительных микроРНК и аббераций в гене TP53 на единой группе образцов ДВККЛ, проведена оценка особенностей клинического течения заболевания, данных лабораторных и инструментальных методов исследования пациентов.

Результаты исследования, полученные в ходе выполнения диссертационной работы, доказывают опухоль-специфичность, высокую частоту обнаружения и сочетанность метилирования изученных генов микроРНК при ДВККЛ, что демонстрирует важность эпигенетической нестабильности в лимфомогенезе.

Теоретическая и практическая значимость работы вытекают из высокой научной значимости полученных данных, которые существенно расширяют фундаментальные знания о биологии ДВККЛ. Результаты диссертационного исследования внедрены в практику гематологического отделения Городского гематологического центра г. Новосибирска, учебный процесс кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ Новосибирского государственного медицинского университета и практику

лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТГМ — филиал ИЦиГ СО РАН.

Автореферат написан грамотным литературным языком, хорошо иллюстрирован и не вызывает вопросов и замечаний, принципиально влияющих на общую положительную оценку работы. Четко сформулированы цель и задачи исследования, убедительно аргументирована научная и практическая ценность работы. Анализ собственного материала проведен с помощью современных методов медицинской статистики, что позволило автору сформулировать основные положения, выводы и практические рекомендации.

Заключение

По актуальности, методическому уровню, объему исследований, значимости полученных результатов, диссертационная работа Чуркиной Марии Игоревны на тему: «Метилирование генов p53-чувствительных микроРНК *MIR-34A*, *MIR-34B/C*, *MIR-129-2* и *MIR-203* при диффузной В-крупноклеточной лимфоме», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченным самостоятельным научно-исследовательским трудом, выполненным на высоком научно-методическом уровне. В работе решена актуальная научная задача - получены данные по метилированию изучаемых генов p53-респонсивных микроРНК и абберациям в гене *TP53*, которые значительно усложняют существующие представления о механизмах нарушения функционирования глобальной регуляторной сети гена *TP53* и могут использоваться в клинической практике при дифференциальной диагностике лимфомы и реактивных лимфаденитов.

Диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (ред. от 18.03.2023), а ее автор, Чуркина Мария Игоревна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28. Гематология и переливание крови и 1.5.7. Генетика.

Руководитель научных исследований

Федерального государственного бюджетного
учреждения «Российский научно-исследовательский
институт гематологии и трансфузиологии Федерального
медико-биологического агентства»,
заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор

Бессмельцев Станислав Семенович

Дата: 16. Май 2024 г.

г. Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16
Телефон: +7 (812) 309-79-81 доб. 102
электронная почта: bessmeltsev@yandex.ru

Подпись Бессмельцева Станислава Семеновича заверяю:
Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного
учреждения «Российский научно-исследовательский
институт гематологии и трансфузиологии Федерального
медико-биологического агентства»,
доктор медицинских наук

Павлова И.Е.