

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. До настоящего времени понимание молекулярно-генетических механизмов, лежащих в основе множественной лекарственной резистентности диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ) носило ограниченный характер. Одним из предикторов рефрактерно-рецидивирующего течения ДВККЛ являются мутации в гене *TP53*. Вместе с тем, у пациентов с лимфомой может наблюдаться отсутствие ответа на стандартное лечение в отсутствии aberrаций в данном гене. Предполагается, что в данных случаях могут иметь место нарушения в работе p53 за счет повреждения его генов-эффекторов, включая гены, кодирующие микроРНК *miR-34a*, *miR-34b*, *miR-34c*, *miR-129* и *miR-203*.

Все вышеперечисленное подтверждает актуальность выбранной для диссертационной работы М.И. Чуркиной темы, а также определяет ее, как приоритетную область интереса современной онкогематологии и генетики.

Материал и методы диссертационного исследования. Работа имеет дизайн ретроспективного исследования (2007-2022 гг.) и проведена на выборке больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой, в качестве контроля была сформирована группа пациентов с установленным диагнозом реактивного лимфаденита. Помимо анализа клинических характеристик, данных лабораторно-инструментальных методов исследования, проводился анализ молекулярно-генетических характеристик опухоли с применением таких методов, как бисульфитное и прямое капиллярное секвенирование по Сенгеру, метил-специфичная ПЦР, метил-чувствительный анализ кривых плавления высокого разрешения и другие.

Представленный автореферат диссертации классически структурирован, написан простым языком, качественно иллюстрирован. Логично сформулированы цель и задачи исследования, выносимые на защиту положения, четко описаны результаты работы с их кратким обсуждением, на основании полученных результатов сформулированы выводы, и предложены практические рекомендации.

Достоверность выводов не вызывает сомнений, положения, выносимые на защиту аргументированы. Работа выполнена согласно принципам доказательной медицины.

Научная новизна работы обусловлена тем, что диссертантом впервые:

- доказан опухоль-специфичный характер выявленного метилирования изучаемых генов микроРНК,
- получены данные о выраженной ассоциации метилирования гена *MIR-34A* с группами неблагоприятного прогноза, согласно Международному прогностическому индексу, а также сведения о меньшей частоте достижения ремиссии после первой линии терапии ДВККЛ по протоколу R-CHOP,
- установлена связь метилирования *MIR-34B/C* и *MIR-203* с более высоким уровнем экспрессии Ki-67 в опухолевой ткани пациентов с ДВККЛ,
- доказано, что метилирование изученных генов может быть одним из важных и независимых от мутаций в гене *TP53* механизмов нарушения экспрессии соответствующих микроРНК.

Теоретическая и практическая значимость работы. Результаты исследования внедрены в практику лаборатории молекулярно-генетических исследований НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ИЦиГ СО РАН, в практику гематологического отделения ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница №2, а также в учебный процесс кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО Новосибирского государственного медицинского университета.

Важно отметить, что полученные в ходе диссертационного исследования данные о мутационном профиле диффузной В-крупноклеточной лимфомы и статусе метилирования генов микроРНК могут повлиять на терапевтические решения, служить основой персонализации лечения и обеспечить усовершенствование схем ведения больных.

Результаты, полученные в ходе исследования, углубляют и расширяют фундаментальные знания о молекулярно-генетических механизмах опухолевой прогрессии диффузной В-крупноклеточной лимфомы, анализ метилирования всей панели исследуемых генов может быть использован при дифференциальной диагностике опухолевых и реактивных поражений лимфоузлов.

Заключение. В целом автореферат позволяет сделать вывод о том, что диссертационная работа Чуркиной М.И. «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 по специальностям 3.1.28. Гематология и переливание крови и 1.5.7. Генетика, является законченным трудом, выполненным на высоком научном и методическом уровне, в

котором решена актуальная задача по оценке клинического значения метилирования генов p53-чувствительных микроРНК при диффузной В-крупноклеточной лимфоме.

По актуальности избранной темы, поставленным задачам, новизне и значимости полученных результатов, обоснованности научных выводов диссертационная работа соответствует требованиям ВАК РФ к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук в п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. №650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 11.09.2021 г. №1539), а ее автор Чуркина Мария Игоревна заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28. Гематология и переливание крови и 1.5.7. Генетика.

Ведущий научный сотрудник,
заведующий отделением клинической
гематологии и иммунотерапии
ГБУЗ Московской области
«Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М.Ф. Владимирского»,
д.м.н.


Т.А. Митина

Дата: 24, 05, 2024

Подпись д.м.н. Митиной Т.А. заверяю.
Ученый секретарь
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
д.м.н., профессор



Н.Ф. Берестень

Контактные данные: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»
129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2
Тел.+7(495)681-35-09, сайт института www.monikiweb.ru