

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора биологических наук, Сударикова Андрея Борисовича на диссертацию Лебедевой Светланы Александровны на тему «Острый миелоидный лейкоз с перестройками гена *KMT2A* у детей: прогностическое значение молекулярно-генетической характеристики и мониторинг минимальной остаточной болезни», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28. Гематология и переливание крови, 3.3.8 – Клиническая лабораторная диагностика

Работа Лебедевой Светланы Александровны посвящена усовершенствованию подходов к диагностике и лечению детей с *KMT2A*-позитивным ОМЛ на основе анализа структуры химерного *KMT2A*-гена, определения локализации точек рекомбинации и особенностей генов-партнеров. Поскольку острый миелоидный лейкоз составляет 15-20% всех острых лейкозов у детей и при этом до 25% этих случаев представлены ОМЛ с транслокацией, включающей ген *KMT2A*, актуальность темы исследования не вызывает сомнений. Многообразие вариантов транслокации весьма велико и обусловлено тем, что в состав химерного гена могут входить от семи до 24-х экзонов гена *KMT2A*, а также в качестве партнеров могут выступать с той или иной частотой более 100 других генов. Однозначных литературных данных об ассоциации вариантов транслокации гена *KMT2A* с особенностями течения и прогнозом заболевания на настоящий момент недостаточно. Таким образом, настоящая работа важна для углубления знаний о патогенезе ОМЛ и для разработки методов диагностики и терапии данного заболевания.

Работа выполнена на самом современном методическом уровне с применением адекватных подходов для анализа результатов. Диссертация Светланы Александровны представляет собой оригинальный исследовательский проект, цели которого были достигнуты путем формирования репрезентативных групп пациентов. Исследование разделено на три основные части: изучение молекулярно-генетических характеристик ОМЛ с перестройками гена *KMT2A* у детей, оценка прогностической значимости характера перестроек гена *KMT2A* и сравнение молекулярно-генетических методов выявления минимальной остаточной болезни у пациентов с различными вариантами перестроек гена *KMT2A*. Каждая часть исследования представляет собой завершённый

этап работы. В диссертации использованы цитогенетические и молекулярно-генетические методы исследования. Результаты статистически обработаны с использованием адекватных методов и трактуются однозначно. Достоверность и значимость полученных результатов подтверждаются публикациями автора в рецензируемых журналах, отражающими основные выводы исследования.

Диссертация построена по традиционному плану и состоит из Введения, Обзора литературы, Материалов и методов, Результаты, Обсуждения результатов, Выводов, Практических рекомендаций, Списка использованной литературы и Приложений. Работа изложена на 135 страницах текста и включает 40 рисунков и 16 таблиц. Прочитано 172 источника: 11 российских и 161 зарубежный.

Обзор литературы содержит полное и подробное описание современного состояния исследований транслокаций гена *KMT2A*, диагностики и терапии пациентов детского возраста с ОМЛ, характеризующимся данными транслокациями и свидетельствует о безусловной компетенции автора в данной области исследований. Обзор богато иллюстрирован и, возможно, заслуживает быть опубликованным отдельно в виде обзорной журнальной статьи. В качестве главы диссертации обзор безусловно выиграл бы, если бы заканчивался каким-то коротким заключением, подводившим читателя к собственным исследованиям диссертанта. Последующие главы, содержащие описания методик и полученные результаты в целом написаны подробно и конкретно.

В главе «Материалы и методы» представлена подробная информация об исследуемых выборках, молекулярных и статистических методах, использованных в работе. Несомненный интерес представляют данные об использованных методах детекции транслокаций гена *KMT2A*. Приведен подробный список использованных праймеров и проб. Описание методик достаточно полно и подробно для того, чтобы другие исследователи могли руководствоваться ими в диагностической и исследовательской работе. Работоспособность и эффективность использованных подходов не вызывает сомнений. Вероятно, эта глава была бы ещё более интересной, если бы автор более подробно обсудил особенности выбранной методики. В частности, некоторые праймеры для амплификации химерных продуктов приведенные в таблице 1 на страницах 53 и 54 имеют избыточную длину, обусловленную наличием M13 последовательности, используемой для секвенирования по Сэнгеру. Такие праймеры, предположительно, будут иметь меньшую эффективность в количественной ПЦР. Не

совсем понятно, насколько оправдано использование таких праймеров для оценки МОБ. Или, всё-таки, для оценки МОБ использовались немодифицированные праймеры? Автор сравнивает эффективность определения МОБ в мультиплексной ПЦР и ПЦР с использованием индивидуальных пар праймеров для амплификации определенных перестроек (называемой автором «моноплексной»). Ожидается индивидуальная ПЦР оказывается более эффективной. Поскольку определение МОБ происходит на этапах, когда характер транслокации уже известен, вопрос о месте мультиплексной ПЦР в определении МОБ, вероятно, стоило бы обсудить дополнительно.

В главе «Результаты» Светлана Александровна сообщает новые и оригинальные данные касающиеся частоты встречаемости различных вариантов транслокации гена *KMT2A* у больных ОМЛ детей в исследованной популяции. Анализирует ассоциации различных вариантов транслокаций с особенностями течения заболевания, прогнозом и результатами терапии. Доказывает эффективность предлагаемого алгоритма молекулярной диагностики ОМЛ с транслокацией гена *KMT2A*.

Глава «Обсуждение результатов» содержит анализ всех полученных данных и сравнение их с зарубежными исследованиями, и подводит основные итоги проделанной работы, показывая, что цель исследования достигнута. Сформулированные автором положения, выносимые на защиту, полностью подтверждаются полученными результатами исследований и логично из них следуют. Все выводы, сделанные в диссертации, вытекают из основных результатов диссертационной работы.

Диссертация написана хорошим литературным языком, легко читается и почти не содержит опечаток. Таковые никак не искажают смысла текста и практически не затрудняют восприятие. На рисунках пол пациентов указывается как мальчик или девочка (м/д), а в таблицах как мужской или женский (м/ж). Вероятно, стоило бы придерживаться какого-либо одного из вариантов. При описании исследуемых выборок используется формулировка «количество пациентов». Наверное, более приемлемым и литературным вариантом могло бы быть указание числа пациентов, а не «количества». Впрочем, официальная грамматическая норма в данном случае не нарушена и это скорее пожелание более подходящей стилистики, а не замечание.

В целом работа производит очень хорошее впечатление. Адекватность выбранных методических подходов и достоверность полученных результатов не вызывают никакого сомнения. Большинство данных получены и проанализированы

лично соискателем. Результаты работы опубликованы в рецензируемых высокорейтинговых периодических научных изданиях и доложены на многочисленных научных конференциях. Автореферат полностью отражает содержание диссертации. Работа имеет безусловное значение для понимания патогенеза ОМЛ и особенностей определения транслокаций гена *KMT2A* у пациентов детского возраста. Высказанные замечания касаются в основном представления полученных результатов и не умаляют значимости диссертационного исследования.

Диссертационная работа Лебедевой Светланы Александровны на тему «Острый миелоидный лейкоз с перестройками гена *KMT2A* у детей: прогностическое значение молекулярно-генетической характеристики и мониторинг минимальной остаточной болезни», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Новичковой Галины Анатольевны и кандидата биологических наук Зеркаленковой Елены Александровны является оригинальным научным трудом, посвященной актуальной научной задаче, а именно усовершенствованию подходов к диагностике и лечению пациентов детского возраста с *KMT2A*-позитивным ОМЛ. Диссертация выполнена на хорошем методическом уровне, автор демонстрирует высокий уровень владения темой, глубокое понимание биологических и клинических аспектов исследуемой патологии.

По своей актуальности, новизне, практической и теоретической значимости, методическому уровню и объему выполненных исследований, работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842 (с изменениями и дополнениями во всех последующих редакциях постановлений Правительства Российской Федерации), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Лебедева Светлана Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28. Гематология и переливание крови и 3.3.8 Клиническая лабораторная диагностика.

Официальный оппонент:

Доктор биологических наук, заведующий отделом молекулярной генетики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный

медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Судариков Андрей Борисович

26 ноября 2015 г.

Подпись доктора биологических наук, Сударикова А.Б. заверяю:

Ученый секретарь НМИЦ Гематологии, к.м.н.

У.Л. Джулакян



Сведения об организации:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский
исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4, +7 (495) 612-21-23

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте

по защите диссертации Лебедевой Светланы Александровны на тему «Острый миелоидный лейкоз с перестройками гена *KMT2A* у детей: прогностическое значение молекулярно-генетической характеристики и мониторинг минимальной остаточной болезни», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28. Гематология и переливание крови, 3.3.8 – Клиническая лабораторная диагностика

Ф.И.О.	Год рождения, гражданство	Место работы, должность	Ученая степень (шифр специальности, по которой защищалась диссертация)	Список основных публикаций в рецензируемых научных изданиях по теме оппонируемой диссертации
Судариков Андрей Борисович	1958 Российская Федерация	заведующий отделом молекулярной генетики ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ	Доктор биологических наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dmitry Bessmertnyy, Sofia Starchenko, Natalya Risinskaya, Yulia Chabaeva, Valeriya Surimova, Sergey Kulikov, Alina Ponomareva, Ilya Kanivets, Zalina Fidarova, Anastasia Kashlakova, Irina Lukianova, Hunan Julhакyan, Andrey Sudarikov, Elena Parovichikova: GENOMIC LANDSCAPE OF COPY-NEUTRAL LOH AND CNA IN INTERMEDIATE-RISK AML: RECURRENT ALTERATIONS IN PHF6, SMC1A, AND KMT2A GENES //Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. – 2025. – Т. 25. – С. S416-S417. 2. Рисинская Н.В., Бессмертный Д.К., Старченко С.Э., Пономарева А.С., Канивец И.В., Фидарова З.Т., Кашлакова А.И., Лукьянова И.А., Куликов С.М., Судариков А.Б., Паровичникова Е.Н.

ОБНАРУЖЕНИЕ ПАРЦИАЛЬНОЙ ТАНДЕМНОЙ ДУПЛИКАЦИИ ГЕНА КМТ2А (КМТ2А-РТD) МЕТОДОМ ХРОМОСОМНОГО МИКРОМАТРИЧНОГО АНАЛИЗА У БОЛЬНЫХ ОМЛ ГРУППЫ ПРОМЕЖУТОЧНОГО РИСКА // Клеточная Терапия и Трансплантология. – 2025. – Т. 14, № S2. – С. 321-322.

3. Сидорова Ю. В., Северина Н. А., Бидерман Б. В., Рисинская Н. В., Февралева И. С., Костромина М. А., Стародуб С. М., Кашлакова А. И., Лукьянова И. А., Судариков А. Б., Паровичникова Е. Н. ОПРЕДЕЛЕНИЕ МУТАЦИЙ FLT3 И МОНИТОРИНГ МИНИМАЛЬНОЙ ОСТАТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ ПРИ FLT3-ПОЗИТИВНОМ ОСТРОМ МИЕЛОИДНОМ ЛЕЙКОЗЕ // Гематология и трансфузиология. 2025. №1 (70). – С. 8-26.
4. Большаков В.А., Денисова Е.В., Сидорова Ю.В., Бидерман Б.В., Дробинина А.П., Лукьянова И.А., Судариков А.Б. ОЦЕНКА СПЕКТРА МУТАЦИЙ ЭКЗОНОВ 8-13, 17 И 18 ГЕНА КИТ У ПАЦИЕНТОВ С ОМЛ // Клеточная Терапия и Трансплантология. – 2025. – Т. 14, № S2. – С. 333.
5. Дубова О.Е., Васильева В.А., Рисинская Н.В., Никулина Е.Е., Юшкова А.А., Северина Н.А., Сидорова Ю.В., Кузьмина Л.А., Судариков А.Б. ПАРАЛЛЕЛЬНЫЙ МОНИТОРИНГ

				ПОСТТРАНСПЛАН-ТАЦИОННОГО ХИМЕРИЗМА И МОЛЕКУЛЯРНОГО МАРКЕРА FLT3 ITD В СВОБОДНО ЦИРКУЛИРУЮЩЕЙ ДНК ПЛАЗМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ОМЛ // Клеточная Терапия и Трансплантология. – 2025. – Т. 14, № S2. – С. 316-318.
--	--	--	--	---

Не являюсь членом экспертной комиссии ВАК. На обработку персональных данных согласен.

Доктор биологических наук, заведующий отделом молекулярной генетики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

22 октября 2025 г.



Судариков Андрей Борисович

Подпись доктора биологических наук Сударикова А.Б. заверяю:
 Ученый секретарь НМИЦ Гематологии, к.м.н.




У.Л. Джулакян