

ОТЗЫВ

специалиста отдела координации научной и образовательной деятельности

НИИ кардиологии Томского НИМЦ доктора медицинских наук

Карася Сергея Иосифовича

на автореферат диссертационной работы Буга Дмитрия Сергеевича

на тему **«СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКОВ ТРАНСФОРМАЦИИ В ОСТРЫЙ ЛЕЙКОЗ И**

СМЕРТИ У ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ НА

ОСНОВАНИИ ДАННЫХ МУТАЦИОННОГО АНАЛИЗА»,

представленной в объединенный диссертационный совет 99.0.122.02 на базе

ГНЦ РФ – ИМБП РАН и ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава

России (Пироговский Университет) на соискание ученой степени кандидата

медицинских наук по специальности 3.3.9. Медицинская информатика

(медицинские науки)

Актуальность работы.

В настоящее время существует потребность в создании постоянно актуализируемой информационной системы для оценки клинической значимости генетических вариантов миелодиспластического синдрома с выделением группы высоких рисков трансформации в острый миелолейкоз и летального исхода у взрослых пациентов. Эффективность работы такой системы сильно зависит от механизма сбора информации из различных баз данных об изменении функции и структуры белка, эволюционной консервативности гена, популяционной распространённости генетического варианта и его онкогенности. Для выбора тактики ведения пациентов с онкогематологическими, нейроонкологическими и другими заболеваниями необходимо применять молекулярно-генетические методы, которые позволяют обнаруживать нарушения дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) на геномном, хромосомном и генном уровнях. Технология секвенирования NGS позволяет обнаруживать большее число нарушений ДНК и использовать дополнительные сведения при выборе тактики ведения пациентов. С внедрением метода NGS в клиническую практику объемы данных мутационного анализа ДНК пациентов с различными патологиями значительно увеличились.

При этом наиболее остро проявляется проблема определения клинической значимости генетических вариантов в некодирующих областях генома и миссенс-замен. Существует проблема определения патогенности генетических вариантов неясного значения в гене *TP53*, которая не позволяет корректно оценивать риски трансформации в ОМЛ и смерти у пациентов с МДС с учётом факторов, выявляемых на молекулярно-генетическом уровне. В настоящее время для оценки клинической значимости генетического варианта широко используется моделирование *in silico*. Однако, оценка патогенности генетического варианта, полученная с помощью программ-предикторов, не может использоваться в качестве основополагающего критерия для классификации генетических вариантов. Программы-предикторы ограничиваются классификацией вариантов в целом, без учёта нозологии и персонализированного подхода, а во многих программах обновление информации о характеристиках патогенных вариантов не реализовано.

По приведенным причинам диссертационная работа Д.С.Буга, посвященная разработке информационной системы для стратификации рисков трансформации в острый лейкоз или летального исхода у пациентов с миелодиспластическим синдромом на основе данных мутационного анализа *TP53* является актуальной и весьма важной.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

В результате выполнения диссертационного исследования получены следующие результаты, характеризующиеся научной новизной:

- Разработан метод исследования эволюционной вариабельности мультидоменных белков, основанный на множественном выравнивании субпоследовательностей ортологов.
- Впервые в России создана программа для поиска ортологов, позволяющая изучать эволюционную историю произвольных генов с использованием как кластеров Маркова, так и наибольших максимальных клик.
- Предложена новая концепция, основанная на методе генетического выравнивания «псеворидов» гомологичных последовательностей,

предназначенная для определения нейтрального клинического эффекта генетических вариантов.

- Осуществлено решение актуальной научной задачи — стратификация пациентов с миелодиспластическим синдромом на основании данных мутационного анализа гена *TP53*.

Информационная система предназначена для использования лабораторным генетиком при интерпретации данных мутационного анализа гена *TP53* у пациентов с МДС для оценки патогенности обнаруженных мутаций. Для интерпретации миссенс-замен целесообразно применять информационную систему в виде веб-приложения, где в качестве входных параметров указываются координаты мутации и альтернативная аминокислота. Созданная информационная система позволяет определять группы высокого и низкого риска трансформации в лейкоз и смерти среди пациентов с МДС на основе данных мутационного анализа *TP53*. По мере обновления информации из независимых баз данных может производиться реклассификация генетических вариантов.

Достоверность исследования обеспечена корректностью применения современных методик сбора и обработки исходной информации, правильным подбором объектов наблюдения, достаточным объемом исследуемой выборочной совокупности, использованием апробированного математического аппарата и подтверждается проверкой, обсуждением результатов исследования на международных и всероссийских научных конференциях, публикациями результатов исследования в рецензируемых научных изданиях.

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ. Результаты внедрены в работу Лаборатории трансплантологии и молекулярной гематологии клиники «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой» ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России и в учебный процесс кафедры физики, математики и информатики ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Общий вывод.

Диссертационная работа соответствует пунктам 3 и 5 паспорта специальности 3.3.9. Медицинская информатика (медицинские науки): 3. Разработка

компьютерных методов, баз данных и программных средств для получения, накопления, обработки, передачи и систематизации медицинских и экологических данных с целью использования в лечебно-диагностическом, реабилитационном, профилактическом, образовательном процессах, 5. Разработка алгоритмов профилактики, диагностики, прогнозирования, лечения; моделей и алгоритмов для оценки индивидуального и группового риска. По актуальности, научно-практической ценности диссертационная работа Д.С.Буга соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а автор заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.9. Медицинская информатика.

Специалист отдела координации научной и образовательной деятельности Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» <https://cardio-tomsk.ru>
634012, г. Томск, ул. Киевская, 111-А. +7 (3822) 565-282 cardio@cardio-tomsk.ru
доктор медицинских наук (05.13.01 Системный анализ, управление и обработка информации)

С.И. Карась С.И. Карась

06.11.2025

Подпись д.м.н. С.И. Карася заверяю:

И.о. заведующего отделом
Филипп Сергеев КС

