

ОТЗЫВ

доктора медицинских наук Морозовой Елены Владиславовны на автореферат диссертации Буга Дмитрия Сергеевича, представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему: «Стратификация рисков трансформации в острый лейкоз и смерти у пациентов с миелодиспластическим синдромом на основании данных мутационного анализа», по специальности 3.3.9. Медицинская информатика (медицинские науки).

Миелодиспластические синдромы (МДС) являются гетерогенной группой клональных заболеваний с поражением гемопоэтической стволовой клетки крови, в основе которых лежат соматические мутации различных генов и/или эпигенетической регуляции, индуцированной нарушением микроокружения, а также нарушения в иммунной системе противоопухолевого надзора. Результатом этого является увеличение пролиферации, нарастанием неэффективности клонального и угнетением нормального гемопоэза и, на конечных этапах, нарушением дифференцировки, что приводит к накоплению бластов и риску трансформации в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) (Афанасьев Б.В., 2020). Отличительной особенностью МДС является наличие признаков дисмиелопоэза и цитопенический синдром, требующие исключения других заболеваний, протекающих с аналогичными симптомами. По-прежнему верификация диагноза МДС на ранних стадиях сложная задача, требующая как выполнения дифференциального диагноза, так и диагностики и определения варианта заболевания, принадлежности к группе риска по имеющимся шкалам прогноза (IPSS, IPSS-R, WPSS) и поиска наиболее оптимального метода лечения, а также индивидуализированного подхода к терапии. Клиническая практика ведения пациентов с миелодиспластическим синдромом (МДС) остро нуждается в точных инструментах прогнозирования, основанных на данных высокопроизводительного секвенирования. Проблема интерпретации миссенс-замен и вариантов неясного значения в гене-супрессоре опухолей *TP53* остается ключевым вызовом для персонализированной медицины. Исследование, представленное в диссертации Д.С. Бугом, направлено на решение актуальной научной задачи — разработке информационной системы для стратификации рисков у пациентов с миелодиспластическим синдромом (МДС) на основе молекулярно-генетических данных.

Автор убедительно обосновывает актуальность темы, отмечая недостатки существующих программ-предикторов, таких как недостаточная специфичность и отсутствие привязки к нозологии. Научная новизна работы заключается в разработке оригинального метода анализа эволюционной вариативности мультидоменных белков и создании программы для поиска ортологов с использованием алгоритмов на основе графового анализа.

Работа выполнена на высоком методическом уровне. Репрезентативность исследования обеспечена большим объемом проанализированных данных (когорта Международной рабочей группы по МДС, $n=2343$, и локальная когорта, $n=195$). Ключевым результатом является разработка информационной системы, которая по точности и специфичности превосходит существующие аналоги (AlphaMissense, PROVEAN и др.) в классификации миссенс-вариантов генов *TP53*, *BRCA1*, *BRCA2*, *DICER1* и *PIK3CA*.

Практическая ценность работы не вызывает сомнений. Разработанная система позволяет не просто классифицировать варианты, но и проводить стратификацию рисков трансформации в ОМЛ и смерти у пациентов с МДС, что подтверждено ретроспективным анализом с выявлением статистически значимых различий в выживаемости между группами. Важно, что система обладает потенциалом для адаптации под другие гены и нозологии.

Разработанная информационная система внедрена в лечебную 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 для использования при интерпретации данных мутационного анализа. Результаты исследования также используются в учебном процессе кафедры физики, математики и информатики ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Основные научные положения и результаты диссертационного исследования нашли свое отражение в 16 научных работах, в том числе в 2 публикациях в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации.

Диссертационная работа характеризуется высокой научной и практической значимостью.

В автореферате кратко и последовательно отображены основные задачи и этапы диссертационного исследования. Работа содержит достаточное количество графиков и таблиц. Сформулированы исчерпывающие выводы, которые полностью соответствуют поставленным задачам. Принципиальных замечаний к автореферату диссертации нет.

Заключение

Диссертационная работа Буга Дмитрия Сергеевича на тему «Стратификация рисков трансформации в острый лейкоз и смерти у пациентов с миелодиспластическим синдромом на основании данных мутационного анализа» является завершенной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, доцента Наркевича Артёма Николаевича, содержит решение актуальной научной задачи в области медицинской информатики, полностью соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых

Руководитель отдела онкологии, гематологии
и трансплантологии для подростков и взрослых
НИИ детской онкологии, гематологии
и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова
Минздрава России
доктор медицинских наук



Подпись доктора медицинских наук Морозовой Елены Владиславовны заверяю:

«20» мая 2025 г.

e-mail: info@1spbgmu.ru