

ОТЗЫВ

официального оппонента Семочкина Сергея Вячеславовича, доктора медицинских наук, заведующего группой высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга отдела лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России на диссертационную работу Буга Дмитрия Сергеевича «Стратификация рисков трансформации в острый лейкоз и смерти у пациентов с миелодиспластическим синдромом на основании данных мутационного анализа», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.9. – Медицинская информатика.

Актуальность темы диссертации

Интерес к изучению гена *TP53* обусловлен тем, что наличие в нем некоторых мутаций ассоциируется с агрессивным течением онкологических заболеваний, устойчивостью к стандартной цитотоксической химиотерапии и неблагоприятным прогнозом. В случае миелодиспластического синдрома (МДС) наличие мутации в гене *TP53* при является важнейшим фактором неблагоприятного прогноза, связанным с высоким риском прогрессирования и трансформации в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ). В условиях активно развивающейся молекулярной диагностики оценка состояния гена *TP53* у пациентов с МДС является обязательной, что, в частности, нашло отражение в прогностической шкале IPSS-M (2022).

Особенностями мутаций в гене *TP53* является их крайняя гетерогенность, что исключает возможность применения упрощённых подходов к их прогностической оценке. Это обуславливает необходимость индивидуализированного подхода в зависимости от характера молекулярной перестройки, обнаруженной у конкретного пациента. Различные генетические варианты могут приводить или не приводить к функциональным изменениям,

например, к потере или приобретению новой функции, доминантно-негативному эффекту. В этой связи особую сложность представляет интерпретация миссенс-мутаций в ключевых генах-супрессорах опухолевого роста, таких как *TP53*, при которой ошибка в интерпретации может напрямую повлиять на выбор тактики ведения пациента.

Для оценки прогностической роли отдельных генетических вариантов болезни предложен ряд практических рекомендаций. Так в руководстве ACMG/AMP предлагается классифицировать отдельные генетические варианты на категории патогенных, вероятно патогенных, вариантов неясного значения, вероятно доброкачественных и доброкачественных. С учётом улучшения возможностей молекулярной диагностики проблема вариантов неясного значения становится все более и более актуальной. Существующие программы-предикторы для оценки патогенности генетических вариантов демонстрируют ограниченную точность результатов, особенно при анализе мультидоменных белков и генов с паралогами. Это создает препятствия для реализации персонализированного подхода в онкогематологии.

Таким образом, разработка новых биоинформатических подходов и создание интегрированной информационной системы для классификации патогенных миссенс-вариантов представляет собой актуальную научно-практическую задачу. Проведенное исследование, направленное на разработку и валидацию нового инструмента для стратификации риска у пациентов с МДС на основе оценки патогенности генетических вариантов, соответствует современным потребностям молекулярной онкогематологии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Цель и задачи настоящего исследования были сформулированы на основе изучения достаточного объёма литературы. Для определения требований, которым должна соответствовать разрабатываемая

информационная система, был проведён критический анализ 15 современных программ-предикторов для оценки патогенности генетических вариантов. Автором разработана информационная система, соответствующая установленным требованиям. Валидация информационной системы производилась на 2-х группах пациентов: в одну входили 2343 пациентов, обследованные в ходе работы Международной рабочей группы по изучению МДС, в другую – 195 пациентов, проходивших лечение в ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. Полученные результаты продемонстрировали зависимость между наличием патогенного варианта гена *TP53* и снижением показателей выживаемости.

Научные положения диссертации достоверны и соответствуют полученным данным. Выводы являются обоснованными. Практические рекомендации могут быть использованы в работе лабораторного генетика при интерпретации данных мутационного анализа гена *TP53* у пациентов с МДС для оценки патогенности обнаруженных мутаций.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

В рамках диссертационного исследования Буга Дмитрия Сергеевича была разработана информационная система, позволяющая выделять пациентов с МДС и патогенными вариантами в гене *TP53* в группу высоких рисков трансформации в ОМЛ и смерти с позиций персонализированной медицины. Научная новизна работы заключается в применении нового подхода к определению патогенности генетических вариантов МДС с учётом мультидоменной структуры белка. Впервые в России была создана программа для поиска ортологичных последовательностей с использованием как кластеров ортологичной группы, так и наибольших максимальных клик. Автором разработана новая концепция выравнивания псевдорида ортологичных последовательностей для оценки патогенности генетических

вариантов на основе анализа нуклеотидных последовательностей.

Соискатель самостоятельно, на основе анализа значительного объёма литературы, сформулировал цель и задачи работы, сформировал группу пациентов ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, осуществил весь объём биоинформатического анализа данных высокопроизводительного секвенирования, проинтерпретировал полученные результаты, разработал архитектуру и программную реализацию информационной системы, создал специализированное веб-приложение для оценки клинической значимости миссенс-вариантов гена *TP53*, валидацию разработанной системы, а также провёл статистический анализ данных.

Основные положения работы внедрены в клиническую практику Лаборатории трансплантологии и молекулярной гематологии клиники НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой. Материалы диссертации используются в преподавательской практике в рамках подготовки студентов по специальности «Лечебное дело» кафедры физики, математики и информатики ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Оценка содержания диссертации: структура и объем диссертации.

Диссертация изложена на 221 странице машинописного текста, иллюстрирована 20 таблицами и 27 рисунками. Работа состоит из введения, литературного обзора, методов исследования, главы собственных результатов и обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных обозначений, списка литературы и иллюстративного материала

Во введении показана актуальность научной проблемы, раскрыты цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость результатов, изложены положения, выносимые на защиту.

Цель работы – разработка информационной системы для стратификации

рисков у пациентов с МДС на основе данных мутационного анализа *TP53*. Задачи логически завершены и в полной мере соответствуют цели.

Обзор литературы, представленный в первой главе диссертации, демонстрирует всестороннее понимание диссертантом современного состояния проблемы интерпретации генетических вариантов неясного значения, в особенности миссенс-замен в ключевых онкогенах и генах-супрессорах, таких как *TP53*. Автор подробно анализирует существующие подходы к оценке патогенности генетических вариантов с использованием различных методов отбора и выравнивания последовательностей для составления исходного датасета, акцентируя внимание на ограничениях современных программ-предикторов. Также раскрывается важность определения патогенности генетических вариантов в генах, мутации в которых ассоциированы с развитием онкологических заболеваний в целом.

Во второй главе представлены материалы и методы исследования. Автор подробно описывает дизайн исследования, включая анализ двух ретроспективных когорт: международной ($n=2343$) и собственной ($n=195$). Подробно раскрыты этапы разработки информационной системы, включая критику существующих предикторов до разработки собственной программы для поиска ортологов и создание алгоритма классификации и реализации веб-приложения. Применение современных биоинформатических технологий свидетельствует о высоком техническом уровне работы. Приведено описание всех использованных статистических методов.

В третьей главе представлены результаты исследования. Впервые в России создана программа для поиска ортологов на основе методов кластеров Маркова и максимальных клик, что позволило более точно оценить эволюционную распространённость генетических вариантов. Предложена новая концепция «псевдоридов» – метод генетического выравнивания гомологичных последовательностей, позволяющий определять нейтральный

клинический эффект вариантов. Выявлены наиболее информативные факторы для классификации: популяционная и эволюционная распространённость. Разработан алгоритм, превосходящий существующие программы-предикторы по специфичности и точности. Также в третьей главе представлены результаты валидации информационной системы на клинических когортах. Показано, что система позволяет достоверно стратифицировать пациентов с МДС по риску трансформации в ОМЛ и смерти. Валидация на международной когорте выявила статистически значимые различия в 5-летней общей выживаемости и выживаемости, свободной от лейкемии. В собственной когорте подтверждены различия в беспрогрессивной выживаемости между группами с патогенными и нейтральными вариантами. Создано профильное веб-приложение для практической работы.

В заключительной части работы автор обобщает полученные данные, формулирует выводы, логически следующие из целей и задач исследования. Основное содержание диссертационного исследования полно отражены в 2-х научных изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Автореферат, выводы и практические рекомендации полноценно отражают решение поставленной цели и задач и соответствуют основным требованиям диссертационного исследования.

Замечаний к диссертационному исследованию нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Буга Д.С. «Стратификация рисков трансформации в острый лейкоз и смерти у пациентов с миелодиспластическим синдромом на основании данных мутационного анализа», выполненная под руководством доктора медицинских наук, доцента Наркевича А.Н. является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научно-практической задачи –

стратификации пациентов с МДС на прогностические группы на основании данных мутационного анализа гена *TP53*.

По своей актуальности, научной и практической ценности полученных результатов диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции от 16 октября 2024 г.), а ее автор Буг Дмитрий Сергеевич заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.9. – Медицинская информатика.

Официальный оппонент:

Зав. группой высокодозной химиотерапии и
трансплантации костного мозга МНИОИ им. П.А.

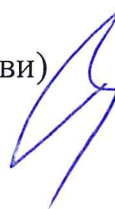
Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Минздрава России, доктор медицинских наук

(шифр 3.1.28 – гематология и переливание крови)

Семочкин С.В.

« 21 » октября 2025 г.



Подпись Семочкина Сергея Вячеславовича заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Минздрава России, к.б.н.

Жарова Е.П.



ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Юридический адрес: 249036, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Королева, 4

Фактический адрес: 125284, г. Москва, 2-ой Боткинский проезд, 3

Тел./факс: +7 (495) 945-80-20, e-mail: mnioi@mail.ru

<https://www.mnioi.nmicr.ru>