

**Отзыв официального оппонента на диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук Ломова Николая Андреевича на тему: «Изучение механизмов образования транслокаций, ассоциированных со вторичными лейкозами, вызванными терапией ингибиторами ДНК-топоизомераз II» по специальности 1.5.3 – «Молекулярная биология»**

Диссертационная работа Ломова Николая Андреевича на тему: «Изучение механизмов образования транслокаций, ассоциированных со вторичными лейкозами, вызванными терапией ингибиторами ДНК-топоизомераз II» посвящена исследованию актуальных вопросов современной молекулярной биологии и онкологии, в частности исследованию молекулярных механизмов, приводящих к формированию рекуррентных хромосомных aberrаций, в том числе индуцируемых цитостатическими препаратами. Диссертация построена по традиционному плану и состоит из Введения, Обзора литературы, Материалов и методов, Результатов, Обсуждения результатов, Заключение, Выводов, Списка литературы и Благодарностей. Работа изложена на 142 страницах и включает 36 рисунков и 5 таблиц. Список процитированной литературы содержит 391 источник. Работа выполнена с использованием широкого арсенала современных методов исследования — включая методы геномного редактирования, массивно-параллельного секвенирования (NGS), конфокальной флуоресцентной микроскопии и др. Автором получены новые и оригинальные данные в пользу того, что двунитевые разрывы ДНК гена *AML1*, индуцируемые этопозидом, в отличие от таковых индуцируемых гамма-облучением, имеют тенденцию к миграции из соответствующей хромосомной территории. В то же время, анализ «партнеров» лигирования сближенных участков хроматина не обнаружил вероятного соседства генов *AML1* и *MLL* с их генами-партнерами по рекуррентным транслокациям. Необходимо также отметить, что в процессе выполнения исследований с

участием диссертанта были разработаны оригинальные и эффективные инструменты, касающиеся методов анализа изображений, тестирования эффективности гидовых РНК, обработки данных NGS по секвенированию 4С-библиотек и др. Важным результатом работы является создание клеточной линии с возможностью индукции транслокации *AML1::ETO*, которая может быть использована для дальнейших исследований тонких механизмов транслокаций, а также может найти место в скрининговых исследованиях потенциальных препаратов, направленных на модификацию топоизомеразной активности клеток. Работа написана хорошим литературным языком и почти не содержит опечаток (замечены на стр. 33 строка 4, стр. 42 строка 14, стр. 43 строка 16, стр. 60 строка 2 снизу, стр. 77 строка 15, стр. 78 строки 13 и 14, стр. 86 строка 18). Особо оппоненту понравился литературный обзор. Логичное и последовательное изложение, обилие иллюстраций. К сожалению, обзор заканчивается «внезапно» и автор переходит к изложению Материалов и методов. Возможно, в заключении обзора стоило бы повторить пару абзацев про актуальность настоящей работы, вытекающую из анализа литературы. На стр. 15 написано, что «лейкозы делятся на острые и хронические в зависимости от доли бластных клеток в костном мозге» - это не совсем так. В частности хронические лейкозы могут протекать с большим количеством опухолевых клеток в костном мозге или периферической крови. На странице 18 автор ссылается на HUGO Gene Nomenclature. Согласно этой номенклатуре название генов человека обозначаются заглавными буквами курсивом, а слитные гены разделяются двойным двоеточием. Например — *RUNX1::RUNX1T1*. К сожалению, автор не всегда придерживается международной номенклатуры, на которую сослался (в отношении слитных генов — никогда). Работа посвящена исследованиям рекуррентных транслокаций характерных в основном для миелоидных неоплазий. Однако автор использует культуры клеток лимфоидного происхождения. Можно предположить, что такой выбор культуральной модели объясняется техническими сложностями работы с

миелоидными линиями. К сожалению, этот вопрос в диссертации достаточным образом не обсуждён. На стр. 62 указывается, что для картирования ридов на hg19 был использован программный пакет Bowtie. Вероятно, при использовании программного обеспечения с открытым кодом целесообразно давать ссылку (на github или на публикации разработчиков). На стр. 82 написано, что для контрольных экспериментов исследовали «ген *CCND1*, не замеченный в хромосомных перестройках, и лежащий в той же 11 хромосоме». Этот тезис трудно признать соответствующим действительности, поскольку частая хромосомная перестройка t(11;14) приводит как раз к транслокации этого гена в локус тяжёлых цепей иммуноглобулинов. 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 международных рецензируемых высокорейтинговых периодических научных изданиях и доложены на многочисленных научных конференциях. Автореферат полностью отражает содержание диссертации. Работа имеет безусловное значение для понимания механизмов, вовлечённых в формирование рекуррентных хромосомных аберраций при гемобластозах, Кроме этого, полученные результаты могут иметь прикладную ценность для поиска препаратов, таргетированных к топоизомеразам. Высказанные замечания касаются в основном представления полученных результатов и не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 1.5.3 – «Молекулярная биология» (по биологическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, и оформлена согласно приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете Московского государственного

университета имени М.В. Ломоносова. Таким образом, соискатель Ломов Николай Андреевич заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3 – «Молекулярная биология».

Официальный оппонент:

доктор биологических наук,  
Заведующий отделом молекулярной гематологии  
ФГБУ НМИЦ Гематологии

Судариков Андрей Борисович

*подпись*

9 марта 2023г.

Контактные данные:

тел.: +7(926)2136729, e-mail: dusha@blood.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом  
защищена диссертация:

14.01.21 – гематология и переливание крови

Адрес места работы:

125167, г. Москва, ул. Проезд Зыковский Новый, д. 4а,  
ФГБУ НМИЦ Гематологии, отдел молекулярной гематологии  
Тел.: +7(495)6122123; e-mail: director@blood.ru

Подпись сотрудника отдела молекулярной гематологии  
ФГБУ НМИЦ Гематологии, Сударикова Андрея Борисовича удостоверяю:

Ученый секретарь



Унан Левонович Джулакян

к.м.н.

9 марта 2023г.