

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 68.1.007.01, СОЗДАННОГО
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ «РОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ ГЕМАТОЛОГИИ И ТРАНСФУЗИОЛОГИИ ФЕДЕРАЛЬНОГО
МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело №_____

решение диссертационного совета от 25.12.2023 № 15

О присуждении Куневичу Евгению Олеговичу, гражданину Российской Федерации, учёной степени кандидата медицинских наук. Диссертация «Генетические и клинические маркеры прогноза и эффективности терапии у больных фолликулярной лимфомой» по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови принята к защите 25.10.2023 г (протокол заседания №13) диссертационным советом 68.1.007.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», 191024, г. Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16, утвержденным приказом Минобрнауки России № 105/нк от 11.04.2012.

Соискатель Куневич Евгений Олегович, 17.01.1995 года рождения, в 2018 году окончил Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинскую академию имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации по специальности «Лечебное дело». В период подготовки диссертации, с 1 октября 2020 г. по 31 августа 2023 г., проходил обучение в аспирантуре Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России) по направлению подготовки 31.06.01 – «Клиническая медицина», направленность программы – 3.1.28 – «Гематология и переливание крови». Работает врачом-

гематологом клинического отделения гематологии, химиотерапии и трансплантации костного мозга с блоком интенсивной терапии и дневным стационаром клиники ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России.

Диссертация выполнена в научно-исследовательском центре клеточной и молекулярной патологии и клиническом отделении гематологии, химиотерапии и трансплантации костного мозга с блоком интенсивной терапии и дневным стационаром клиники ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России.

Научные руководители:

Сидоркевич Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, директор ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России.

Мартынкевич Ирина Степановна, доктор биологических наук, руководитель научно-исследовательского центра клеточной и молекулярной патологии ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России.

Назначение двух научных руководителей обусловлено необходимостью решения как клинических задач, так и выполнением сложных молекулярно-генетических исследований с их биологической интерпретацией у пациентов с фолликулярной лимфомой.

Доктор медицинских наук Сидоркевич С.В., является признанным в Российской Федерации специалистом в области изучения патогенеза, диагностики и терапии онкогематологических новообразований и автором многочисленных публикаций, посвященных изучению данных вопросов. Под его руководством осуществлялась реализация решения задач по тем аспектам, которые касаются диагностики, выбора терапевтической тактики, оценки результатов терапии и клинических особенностей течения фолликулярной лимфомы (задачи №3–5).

Назначение второго научного руководителя, доктора биологических наук Мартынкевич И.С., было продиктовано выполнением задач научной работы, связанных с проведением сложных молекулярно-генетических исследований (FISH, секвенирование по Сэнгеру, секвенирование следующего поколения) и интерпретацией полученных результатов. В ходе диссертационного

исследования под руководством Мартынкевич И.С. впервые разработана методика определения опухолевой мутационной нагрузки и изучена ее прогностическая значимость у пациентов с фолликулярной лимфомой. Опыт Мартынкевич И.С. позволил наиболее полно и достоверно интерпретировать с позиции биоинформатики и молекулярной биологии результаты анализа обогащения набора генов, который основывался на выходных данных секвенирования следующего поколения (NGS).

Мартынкевич И.С. широко известна в Российской Федерации как специалист в области молекулярной генетики и имеет большое количество научных публикаций, посвященных вопросам биологии миело- и лимфопролиферативных новообразований. Результаты ее руководства диссертационным исследованием реализованы в задачах № 1, № 2 и № 5. Экспертное мнение Мартынкевич И.С. сыграло решающую роль в правильной интерпретации полученных новых молекулярно-генетических данных, а результаты нашли отражение в выводах, касающихся анализа частоты встречаемости генетических аберраций, их влияния на прогноз (вывод № 1 и № 2), а также разработки методики определения опухолевой мутационной нагрузки (вывод № 2) и алгоритма терапии первой линии у пациентов с фолликулярной лимфомой (вывод № 5).

Официальные оппоненты:

Рукавицын Олег Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, начальник гематологического центра Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, главный гематолог Министерства обороны Российской Федерации,

Моисеев Иван Сергеевич – доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский

университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в своем положительном заключении, подписанном заведующим кафедрой гематологии и клеточной терапии Института усовершенствования врачей, доктором медицинских наук, профессором Мельниченко В.Я., указала, что диссертация Куневича Евгения Олеговича является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, содержится решение актуальной научной задачи – изучение прогностических факторов у пациентов с фолликулярной лимфомой. Диссертационная работа по своей актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842 (с изменениями и дополнениями в редакции 11.09.2021 года, № 1539), предъявляемым на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови.

Соискатель имеет 19 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 9 работ, из них 3 статьи в рецензируемых научных изданиях. Все сведения об опубликованных работах достоверны, все работы содержат оригинальные научные результаты. Наиболее значимые из них:

1. Куневич, Е.О. EZH2 – новая мишень таргентного воздействия при фолликулярной лимфоме: обзор литературы и собственные данные / Е.О. Куневич, С.В. Волошин, И.С. Мартынкевич, Е.В. Мотыко, Д.В. Барам, А.Ю. Кувшинов, С.В. Сидоркевич // Medline.ru. – 2023. – Т. 24, статья 84. – С. 1223–1236 (авт. вклад – 8 стр.)

2. Куневич, Е.О. Прогноз у пациентов с фолликулярной лимфомой в зависимости от мутационного статуса гена EZH2 / Е.О. Куневич, И.С. Мартынкевич, С.В. Волошин, Е.В. Мотыко, Ю.А. Криволапов, А.Н. Богданов, С.В. Сидоркевич // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2023. – Т. 9, № 3. – С. 267–283 (авт. вклад – 10 стр.)

3. Куневич, Е.О. Перспективы применения высокопроизводительного секвенирования у пациентов с фолликулярной лимфомой / Е.О. Куневич, И.С. Мартынкевич, М.А. Михалева, А.Н. Богданов, Е.В. Мотыко, А.Ю. Кувшинов, С.В. Сидоркевич, С.В. Волошин // Онкогематология. – 2023. – Т. 18, № 4. – С. 181–195 (авт. вклад – 7 стр.)

На диссертацию и автореферат поступили отзывы: 1) д.м.н. Гиндиной Т.Л., профессора кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования имени профессора Б.В. Афанасьева ФГБУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ, заведующей лабораторией цитогенетики – врача лабораторного генетика лаборатории цитогенетики и диагностики генетических заболеваний клиники НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой; 2) д.м.н. Капланова К.Д., заведующего гематологическим отделением № 11 ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы; 3) д.м.н., доцента Саржевского В.О., профессора кафедры гематологии и клеточной терапии института усовершенствования врачей ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; 4) д.м.н., профессора Тыренко В.В., начальника кафедры и клиники факультетской терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ; 5) д.б.н., Харченко Т.В., заведующей кафедрой медицинской генетики ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России.

Все отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что д.м.н., профессор Рукавицын О.А. и д.м.н., доцент Моисеев И.С. являются широко известными

специалистами в области гематологии, имеющими многочисленные публикации по теме работы в рецензируемых изданиях.

Выбор ведущей организации обосновывается тем, что Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации является одной из ведущих научных организаций РФ, осуществляющих научную деятельность в медицинских и биологических отраслях науки (в том числе и в области гематологии и переливания крови).

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований впервые показано, что пациенты с сочетанием перестроек генов *BCL2* и *BCL6* обладают достоверно худшими показателями выживаемости в сравнении с больными без данной ассоциации. Определена частота встречаемости мутаций генов у пациентов с фолликулярной лимфомой с применением методов секвенирования по Сэнгеру и NGS. Установлена прогностическая роль мутаций гена *EZH2* у пациентов с фолликулярной лимфомой. Впервые разработана методика оценки опухолевой мутационной нагрузки (TMB) у пациентов с фолликулярной лимфомой, доказана ее прогностическая значимость. Продемонстрирована актуальность применения NGS для стратификации пациентов в прогностические группы на основании величины TMB. Показаны возможности применения NGS для исследования сигнальных клеточных путей, вовлеченных в лимфомагенез. Впервые предложен алгоритм терапии первой линии, учитывающий данные молекулярно-генетических исследований, у некоморбидных пациентов с II–IV стадией фолликулярной лимфомы в возрасте до 70 лет. Разработана прогностическая модель оценки риска (FLIPI-2 mod.) с лучшей предсказательной ценностью в отношении всех показателей выживаемости на базе прогностического индекса FLIPI-2, в которой был определен новый значимый прогностический уровень для бета-2-микроглобулина. Впервые доказано преимущество применения режима иммунохимиотерапии R-CHOP у *t(14;18)*-позитивных пациентов по сравнению с RB.

Теоретическая значимость исследования подтверждается тем, что на основании проведенных молекулярно-генетических исследований показана важность комплексной оценки генетических мутаций с применением метода секвенирования следующего поколения. С помощью метода секвенирования следующего поколения показана возможность изучения патологически вовлеченных сигнальных клеточных путей в лимфомагенез и установлены ключевые аберрантно-мутированные гены у пациентов с фолликулярной лимфомой. Изученные представления об изменении активности внутриклеточных путей, вовлеченных в патогенез фолликулярной лимфомы, могут быть полезны при исследовании в момент рецидива или прогрессии заболевания.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики обусловлено тем, что разработанный модифицированный прогностический индекс FLIPI-2 mod. позволяет оптимизировать стратификацию пациентов на две группы риска вместо трех, что существенно облегчает принятие решения в отношении дальнейшей тактики ведения больных. Представлены рекомендации по индукционной терапии в первой линии лечения фолликулярной лимфомы и показана важность и необходимость проведения консолидирующей поддерживающей терапии анти-CD20-моноклональными антителами при достижении объективного ответа. Результаты исследования, в том числе представленный алгоритм терапии у пациентов с фолликулярной лимфомой II–IV стадии, могут быть использованы в отделениях гематологического профиля.

Достоверность результатов подтверждается репрезентативным объемом выборки включенных в исследование пациентов (144 пациента с фолликулярной лимфомой) и необходимым объемом проведённых исследований, достаточным для решения поставленных целей и задач. Выполнен адекватный анализ данных с использованием современных программ статистической обработки. Полученные данные в целом согласуются с публикациями по изученной теме, сопоставимы с результатами международных исследований. Основные

теоретические и практические положения диссертации представлены в виде устных докладов и тезисах на российских и международных конференциях.

Личный вклад соискателя состоит в участии на всех этапах исследования: формирование выборки, составление плана диссертационного исследования, непосредственно принимал участие в обследовании больных, подборе терапии и лечения. Автором лично проведен анализ источников литературы, сбор и последующий статистический анализ данных, интерпретация и обобщение полученных результатов исследования, подготовлены публикации по выполненной работе.

В ходе защиты критических замечаний высказано не было. Соискатель ответил на все заданные вопросы, приведя собственную аргументацию.

На заседании 25 декабря 2023 года диссертационный совет постановил: за решение актуальной научной задачи по оптимизации стратификации и алгоритма лечения пациентов с фолликулярной лимфомой на основании оценки генетических и клинических факторов прогноза присудить Куневичу Евгению Олеговичу ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 14 человек, все по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови, участвовавших в заседании, из 17 докторов наук, входящих в состав совета, проголосовали: за – 14, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Заместитель председателя



д.м.н.

Бессмельцев Станислав Семенович

Глазанова Татьяна Валентиновна

25 декабря 2023 г.