

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 № 14

О присуждении Кleinой Елизавете Вячеславовне, гражданину Российской Федерации, учёной степени кандидата медицинских наук. Диссертация «Генетическая стратификация и особенности клинического течения мантийноклеточной лимфомы» по специальности 3.1.28. – Гематология и переливание крови принята к защите 25.10.2023 г (протокол заседания №12) 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 Klein Елизавета Вячеславовна, 11.12.1986 г. рождения, в 2010 году окончила государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, по специальности «Медико-профилактическое дело». В период подготовки диссертации, с 12 ноября 2020 г. по 31 августа 2023 г., Klein Е.В. проходила 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 в должности врача-лабораторного генетика клинико-диагностической лаборатории клеточной патологии клиники научно-исследовательского Центра клеточной и молекулярной патологии ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России.

Диссертация выполнена в научно-исследовательском центре клеточной и молекулярной патологии ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России.

Научные руководители:

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

Волошин Сергей Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент, врач высшей категории, заместитель главного врача по лечебной работе ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России.

Необходимость назначения двух научных руководителей обусловлена тем, что в данном диссертационном исследовании требовалось как решение клинических задач, так и выполнения цитогенетических и молекулярно-цитогенетических исследований с последующей их биологической интерпретацией.

Назначение д.б.н. Мартынкевич И.С., которая широко известна в Российской Федерации как специалист в области молекулярной генетики и имеет большое количество научных публикаций, посвященных вопросам биологии развития лимфопролиферативных новообразований, продиктовано необходимостью выполнения задач исследования, связанных с изучением частоты встречаемости и сравнительного анализа частоты выявления транслокации $t(11;14)(q13;q32)$, комплексных изменений кариотипа, aberrаций гена *MYC*/8q24 и хромосомы 17 у больных мантийноклеточной лимфомой методами кариотипирования и флуоресцентной *in situ* гибридизации, а также важностью биологической интерпретации выявленных особенностей (задачи №1, №2, №3, №5). Экспертное мнение И.С. Мартынкевич играло решающую

роль в правильной интерпретации полученных новых цито- и молекулярно-цитогенетических данных с соответствующим их отражением в выводах (выводы №1, №2, №5) диссертационного исследования, касающихся оптимизации алгоритма генетической диагностики и определения прогноза течения заболевания у пациентов с мантийноклеточной лимфомой с учетом результатов молекулярно-цитогенетических и цитогенетического исследований.

При этом назначение второго научного руководителя, к.м.н. Волошина С.В., продиктовано необходимостью выполнения клинических задач исследования. Являясь признанным в Российской Федерации специалистом в области изучения патогенеза, диагностики и терапии лимфопролиферативных новообразований и автором многочисленных публикаций, посвященных изучению данных вопросов, Волошин С.В. помогал в реализации решения задач по тем аспектам, которые касались диагностики, особенностей клинического течения и прогноза у пациентов с мантийноклеточной лимфомой, а также установления взаимосвязи между обнаруженными генетическими аномалиями и клинико-лабораторными характеристиками опухолевых клеток, которые помогут выявить пациентов высокого риска течения мантийноклеточной лимфомы. Это нашло отражение в выводах №3, №4 и в положениях, выносимых на защиту №1 и №2.

Официальные оппоненты:

Барях Елена Александровна – доктор медицинских наук, профессор кафедры гематологии и трансфузиологии имени академиков И.А. Кассирского и А.И. Воробьева Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Гиндина Татьяна Леонидовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО имени профессора Б.В. Афанасьева, руководитель лаборатории цитогенетики и диагностики генетических заболеваний 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 им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ им. в. А. Алмазова») – в своем положительном заключении, подписанном директором Института онкологии и гематологии, профессором кафедры факультетской терапии с клиникой д.м.н. Салогуб Г.Н., указала, что диссертация Клеиной Е.В. является законченной научно-квалифицированной работой и по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Правительством РФ № 842 от 24 сентября 2013 (с изменениями в редакции Постановлений Правительства РФ № 335 от 21 апреля 2016 г., №748 от 02 августа 2016 г., №650 от 29 мая 2017 г., №1024 от 28 августа 2017 г., № 168 от 01 октября 2018 г.), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. – Гематология и переливание крови.

Соискатель имеет 9 опубликованных работ по теме диссертации, 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. Клеина, Е.В. Прогностическая роль генетических aberrаций при лимфоме из клеток мантии: обзор литературы и собственные данные / Е.В. Клеина, С.В. Волошин, Ю.С. Вокуева, О.Д. Петухова, Е.В. Мотыко, М.П. Бакай, Д.В. Кустова,

А.Н. Кириенко, С.Ю. Линников, Е.В. Карягина, О.С. Успенская, И.С. Зюзгин, С.В. Сидоркевич, И.С. Мартынкевич // Клиническая онкогематология. - 2023. – Т. 16, №2. - С. 213-226. (авт. вклад 7 стр.)

2. Клеина, Е.В. Результаты исследования цитогенетических и молекулярно-генетических особенностей у пациентов с мантийноклеточной лимфомой / Е.В. Клеина, С.В. Волошин, Н.Ю. Семенова, С.Ю. Линников, Н.Н. Немсцверидзе, М.П. Бакай, А.П. Смирнова, Н.М. Лазарева, А.Ю. Кувшинов, Е.В. Карягина, О.С. Успенская, И.С. Зюзгин, С.В. Сидоркевич, И.С. Мартынкевич // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. - 2023. – Т. 9, №3 – С. 239-266. (авт. вклад 8 стр.)

3. Клеина, Е.В. Роль aberrаций гена MYC/8q24 в генетической диагностике мантийноклеточной лимфомы / Е.В. Клеина, С.В. Волошин, Н.Ю. Семенова, С.Ю. Линников, Н.Н. Немсцверидзе, М.П. Бакай, А.П. Смирнова, Н.М. Лазарева, Е.В. Карягина, О.С. Успенская, И.С. Зюзгин, С.С. Бессмельцев, С.В. Сидоркевич, И.С. Мартынкевич // Medline.ru – 2023. - Т. 24, статья 85. – С. 1237-1257. (авт. вклад 9 стр.)

На диссертацию и автореферат поступили отзывы: 1) д.м.н., Цаура Г.А., заведующего лабораторией молекулярной биологии, иммунофенотипирования и патоморфологии Государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Областная детская клиническая больница»; 2) д.м.н., Саржевского В.О., профессора кафедры гематологии и клеточной терапии Института усовершенствования врачей Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ; 3) д.м.н., профессора Тумян Г.С., заведующей отделением противоопухолевого лекарственного лечения и гематологии отдела гематологии и трансплантации костного мозга Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» МЗ РФ; 4) д.б.н., Сударикова А.Б., заведующего отделом молекулярной генетики Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр

гематологии» МЗ РФ; 5) д.м.н., профессора Рукавицына О.А., главного гематолога Министерства обороны РФ и начальника гематологического Центра Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» МО РФ.

Все отзывы положительные, критических замечаний не содержат, на вопрос, содержащийся в отзыве д.м.н. Цаура Г.А., соискателем дан аргументированный ответ.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что д.м.н., профессор Барях Е.А. является широко известным специалистом в области гематологии, а д.м.н., профессор Гиндина Т.Л. – признанный специалист в цитогенетической и молекулярно-генетической диагностике лимфопролиферативных заболеваний. Барях Е.А. и Гиндина Т.Л. имеют публикации по теме работы в рецензируемых изданиях.

Выбор ведущей организации обосновывается тем, что ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России 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 получены новые данные о частоте встречаемости и прогностической значимости транслокации $t(11;14)(q13;q32)$, комплексных изменений кариотипа, нарушений гена *MYC/8q24*, делеции гена *TP53/17p13* или моносомии хромосомы 17 у пациентов с мантийноклеточной лимфомой (МКЛ). Впервые изучена взаимосвязь выявленных генетических изменений с клиническими характеристиками мантийноклеточной лимфомы: показателями периферической крови и костного мозга, наличием гепато- и спленомегалии, выраженностю лимфаденопатии, симптомами опухолевой интоксикации. Впервые определена целесообразность выделения «double-hit» мантийноклеточной лимфомы как особо неблагоприятной высоко агрессивной подгруппы. Впервые показана важность включения хромосомных aberrаций

(цитогенетических и молекулярно-цитогенетических) в алгоритм лабораторной диагностики мантийноклеточной лимфомы для оценки прогноза течения заболевания.

Теоретическая значимость исследования подтверждается тем, что полученные результаты стандартного цитогенетического и молекулярно-цитогенетического исследований расширили представления об особенностях генома клеток патологического клона и частоте выявляемости и прогностической значимости хромосомных аберраций при МКЛ.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики обусловлено тем, что соискателем подробно изучена частота встречаемости высокоспецифической транслокации $t(11;14)(q13;q32)$, а также таких значимых аберраций для патогенеза МКЛ как изменения гена *MYC/8q24*, нарушения хромосомы 17 и убедительно продемонстрировано прогностически неблагоприятное влияние данных аберраций на продолжительность общей и безрецидивной выживаемости. На основании полученных результатов оптимизирован алгоритм генетической диагностики МКЛ, который можно применять в практике онкогематологических отделений и лабораторий, специализирующихся на диагностике и дифференциальной диагностике лимфопролиферативных новообразований. Внедрение такого алгоритма поможет не только повысить качество диагностики МКЛ, но и выделять пациентов группы высокого риска неблагоприятного течения заболевания для подбора наиболее эффективной терапевтической тактики.

Достоверность результатов обусловлена проведением цитогенетических и молекулярно-цитогенетических исследований у большой группы больных (117 пациентов с МКЛ), использованием достоверных методов исследования, качеством проведения лабораторных анализов и статистической обработкой полученных результатов.

Личный вклад соискателя состоит в участии на всех этапах исследования: автор участвовал в формировании выборки, анализе медицинской документации, оптимизации методики и выполнения FISH-анализа для

выявления транслокации $t(11;14)(q13;q32)$, изменений гена *MYC/8q24*, делеции гена *TP53/17p13* или моносомии хромосомы 17. 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 Клеина Е.В. ответила на все заданные вопросы, приведя собственную аргументацию.

На заседании 25 декабря 2023 года диссертационный совет постановил: за решение актуальной научной проблемы по разработке генетической стратификации больных мантийноклеточной лимфомой на основе прогностически значимых маркеров и их взаимосвязи с клиническими особенностями заболевания присудить Кleinой Е.В. 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.

Председатель
диссертационного совета

д.м.н.



Сидоркевич Сергей Владимирович

Ученый секретарь

диссертационного совета, д.м.н.



Глазанова Татьяна Валентиновна

25 декабря 2023 г.