

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 10.06.2024 № 5

О присуждении Читанава Тамаре Вангельевне, гражданину Российской Федерации, учёной степени кандидата медицинских наук. Диссертация «Факторы прогноза эффективности терапии ингибиторами тирозинкиназ второго поколения в третьей линии терапии хронической фазы хронического миелоидного лейкоза» по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови принята к защите 10.04.2024 г (протокол заседания № 4) 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.

Читанава Тамара Вангельевна, 24.01.1994 года рождения, окончила ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» по специальности «Лечебное дело» в 2018 году с отличием. С 2018 по 2020 г. обучалась в клинической ординатуре ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ им В. А. Алмазова» Минздрава России) по специальности «Гематология и переливание крови». С 2020г. по 2023г по обучалась в очной аспирантуре ФГБУ «НМИЦ им В. А. Алмазова» Минздрава России по направлению 31.06.01. «Клиническая медицина», профиль (направленность) – «Гематология и переливание крови».

Работает врачом-гематологом дневного стационара гематологии и химиотерапии государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевой онкологический диспансер №1» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Диссертация выполнена в научно-исследовательском отделе иммуноонкологии научно-исследовательского центра персонализированной онкологии Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Научные руководители:

Ломаиа Елза Галактионовна, кандидат медицинских наук, заведующая НИО иммуноонкологии НИЦ персонализированной онкологии НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им В. А. Алмазова» Минздрава России.

Официальные оппоненты:

Виноградова Ольга Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения 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 военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская

академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, в своем положительном заключении, подписанном начальником кафедры факультетской терапии, доктором медицинских наук, профессором Тыренко В. В., указала, что диссертация Читанава Тамары Вангельевны является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, содержится решение актуальной научной задачи – создание алгоритма терапии третьей линии хронической фазы хронического миелоидного лейкоза на основании изученных прогностических факторов благоприятного прогноза достижения оптимального ответа на терапии ингибиторами тирозинкиназ второго поколения в третьей линии. 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 15 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 15 работ, из них 6 статей в рецензируемых научных изданиях, 2 свидетельства на регистрацию базы данных №2022623097 от 25.11.2022г и программы для ЭВМ №2022663973 от 21.07.2022г. Все сведения об опубликованных работах достоверны, все работы содержат оригинальные научные результаты. Наиболее значимые из них:

1. Chitanava, T. Long-term outcomes of third-line therapy with tyrosine kinase inhibitors in chronic phase chronic myeloid leukemia: A real-life experience / T. Chitanava, Yu. Matvienko, V. Shuvaev et al. // *Frontiers in Oncology*. – 2023. – Т. 13. –1138683 (авторский вклад – 2 стр.).

2. Ломаиа, Е.Г. Предикторы эффективности третьей линии терапии ингибиторами тирозинкиназ у пациентов с хронической фазой хронического миелоидного лейкоза: результаты многоцентрового исследования / Е.Г. Ломаиа, В.А. Шуваев, Т.В. Читанава и др. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2022. – Т. 15. – №. 3. – С. 271-281 (авторский вклад – 6 стр.).
3. Туркина, А.Г. Асциминиб у больных хроническим миелолейкозом, не имеющих альтернативных методов лечения: результаты исследования в рамках программы расширенного доступа MAP (Managed Access Program, NCT04360005) в России / А.Г. Туркина, Е.Г. Ломаиа, Т.В. Читанава и др. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2023. – Т. 16. – №. 1. – С. 54-68 (авторский вклад – 4 стр.).
4. Читанава Т.В., Матвиенко Ю.Д., Ломаиа Е.Г., Шуваев В.А., Волошин С.В. Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2022623097 «Факторы прогноза отдаленных результатов терапии ингибиторами тирозинкиназ второго поколения в третьей линии терапии хронической фазы хронического миелоидного лейкоза: результаты многоцентрового исследования» от 25.11.2022г
5. Читанава Т.В., Матвиенко Ю.Д., Ломаиа Е.Г., Шуваев В.А., Волошин С.В., Ярочкин Д.А. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «2022663979 «Факторы прогноза отдаленных результатов терапии ингибиторами тирозинкиназ второго поколения в третьей линии терапии хронической фазы хронического миелоидного лейкоза» от 21.07.2022г

На диссертацию и автореферат поступили отзывы: 1) профессора кафедры терапии Образовательного научного кластера «Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО)» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Балтийский федеральный

университет им Иммануила Канта», д.м.н. Булиевой Н. Б. 2) ассистента кафедры внутренних болезней №2, врача-гематолога отделения гематологической клиники Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, к.м.н. Бурнашевой Е. В. 3) доцента кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, к.м.н. Наумовой К. В. 4) заведующей отделением гематологии и химиотерапии с применением высокодозной химиотерапии №2 государственного учреждения здравоохранения «Ленинградская областная клиническая больница», к.м.н. Успенской О. С.

Все отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что д.м.н. Виноградова О. Ю. 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 военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации является одной из ведущих научных организаций РФ, осуществляющих научную деятельность в медицинских и биологических отраслях науки (в том числе, в области гематологии и переливания крови).

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований впервые показано, что пациенты с хроническим миелоидным лейкозом с предшествующим цитогенетическим ответом на первых двух линиях терапии, с молекулярным ответом менее 10% на момент начала терапии третьей линии достоверно чаще достигают оптимальный ответ на

ингибиторы тирозинкиназ (ИТК) 2-го поколения в третьей линии терапии. В отношении исследований противоопухолевого иммунного ответа определена количественная характеристика NK клеток, TNK клеток, экспрессии активирующих и ингибирующих рецепторов на NK клетках в группах пациентов с оптимальным ответом, резистентных к терапии третьей линии и здоровых доноров и не выявлено достоверной разницы среди обследованных групп. Впервые предложен алгоритм терапии третьей линии, учитывающий данные клинико-лабораторных показателей благоприятного прогноза достижения ПЦО на ИТК 2-го поколения в третьей линии терапии хронической фазы хронического миелоидного лейкоза.

Теоретическая значимость исследования подтверждается тем, что по результатам работы доказано высокое влияние полного цитогенетического ответа, достигнутого на терапии третьей линии, на вероятность общей и беспрогрессивной выживаемости. Определены факторы, влияющие на достижение полного цитогенетического ответа на третьей линии терапии: различная глубина цитогенетического ответа (Минимальный/малый (Мин/мЦО), частичный цитогенетический ответ (ЧЦО), ПЦО) на первых двух линиях терапии, а также до начала третьей линии, молекулярный ответ (>1-10 %) на момент начала третьей линии. Персонализированный отбор пациентов с хроническим миелоидным лейкозом перед выбором терапии третьей линии, в том числе с использованием данных факторов, позволит отобрать группу пациентов, для которых продолжение консервативной терапии сопряжено с хорошим прогнозом качества и продолжительности жизни.

Изучено влияние количественной характеристики NK клеток и гаплотипов KIR рецепторов на достижение полного цитогенетического ответа, общую и беспрогрессивную выживаемость. В данном исследовании не было выявлено статистически достоверной разницы в количественной характеристике NK клеток среди групп с оптимальным ответом, резистентных к терапии и здоровых доноров. Значимой корреляции в достижении ПЦО не выявлено между группами с гаплотипом А и Вх. Таким образом, данные результаты расширяют границы

исследований по противоопухолевому иммунному ответу среди пациентов ХМЛ.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики обусловлено тем, что разработанный алгоритм терапии третьей линии позволяет оптимизировать стратификацию пациентов на основании параметров цитогенетического ответа на предшествующих линиях, уровня молекулярного ответа, мутационного статуса на группы для продолжения консервативной терапии ИТК 2-го поколения в третьей линии и группы пациентов, которым показана аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток или перевод на ИТК 3-го поколения или STAMP-ингибитор. Результаты исследования, в том числе представленный алгоритм терапии у пациентов с хронической фазой ХМЛ, может быть использован в отделениях гематологического профиля.

Достоверность результатов подтверждается репрезентативным объемом выборки включенных в исследование пациентов (131 пациент в хронической фазе ХМЛ и 20 здоровых доноров) и необходимым объёмом 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 тезисов на российских и международных конференциях.

Личный вклад соискателя состоит в участии на всех этапах исследования: Автором лично проведено планирование ретроспективной и ретроспективно-перспективной части исследования. Проведен анализ данных литературы, сбор и анализ данных историй болезни, амбулаторных карт, выписок из медицинской документации, сформулированы цель и задачи исследования. Диссертант непосредственно участвовал в организации логистики биоматериала, выполнении лабораторных исследований НК-клеток. Автором подготовлена

электронная база данных, осуществлены статистическая обработка, интерпретация полученных результатов, сформулированы выводы и практические рекомендации, подготовлены материалы к публикациям.

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

На заседании 10 июня 2024 года диссертационный совет постановил: за решение актуальной научной задачи по оптимизации терапии пациентов в хронической фазе хронического миелоидного лейкоза после неудачи двух линий ингибиторов тирозинкиназ на основании выявленных факторов прогноза, присудить Читанова Тамаре Вангелевне ученую степень кандидата медицинских наук.

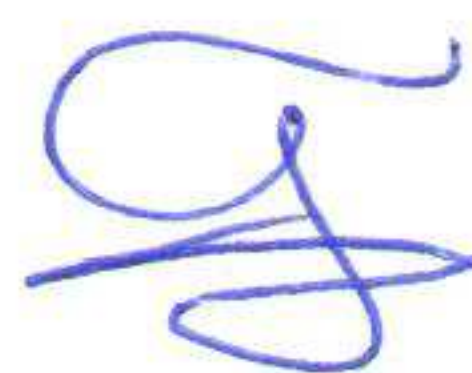
При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 12 человек, все по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови, участвовавших в заседании, из 16 докторов наук, входящих в состав совета, проголосовали: за – 12, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель  
диссертационного совета  
Д.М.Н.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
Д.М.Н.



Сидоркевич Сергей Владимирович



Глазанова Татьяна Валентиновна

10 июня 2024 г.