

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 № 6

О присуждении Шатиловой Алексине Алексеевне, гражданину Российской Федерации, учёной степени кандидата медицинских наук. Диссертация «Прогностическое значение мутаций генов эпигенетической регуляции (*DNMT3A, IDH1, IDH2, ASXL1*) у пациентов с острым миелоидным лейкозом» по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови принята к защите 21.03.2024 г (протокол заседания №2) 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 Шатилова Алексина Алексеевна, 26.07.1996 года рождения, в 2019 году окончила Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта» по специальности «Лечебное дело». Работает в должности младшего научного сотрудника в научно-исследовательском отделе иммуноонкологии научно-исследовательского центра персонализированной онкологии Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России).

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

Научный руководитель:

Гиршова Лариса Леонидовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела иммуноонкологии научно-исследовательского центра персонализированной онкологии НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, врач-гематолог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга №2 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова».

Официальные оппоненты:

Семочкин Сергей Вячеславович – доктор медицинских наук, заведующий группой высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Бондаренко Сергей Николаевич – доктор медицинских наук, заместитель директора по лечебной работе научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования имени профессора Б.В. Афанасьева 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.А., указала, что диссертация Шатиловой Александры Алексеевны является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научная задача необходимости совершенствования модели стратификации пациентов с впервые выявленным острым миелоидным лейкозом на группы риска с использованием полученных данных по прогностическому потенциалу мутаций эпигенетических модификаторов. Диссертационная работа по своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований, практической значимости и достоверности полученных результатов соответствует требованиям п. 9-14 Положения «О порядке присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (действующая редакция), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, ее автор заслуживает присуждения ей искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови.

Соискатель имеет 28 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 20 работ, из них 6 статей в рецензируемых научных изданиях. Все сведения об опубликованных работах достоверны, все работы содержат оригинальные научные результаты. Наиболее значимые из них:

1. Шатилова, А.А. Прогностическое значение соматических мутаций в генах эпигенетической регуляции при острых миелоидных лейкозах в реальной клинической практике: результаты наблюдательного неинтервенционного проспективного межрегионального исследования / А.А. Шатилова, И.Г. Будаева, А.В. Петухов и др. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные

исследования и клиническая практика. – 2023. – Т. 16, № 2. – С. 174-185 (авторский вклад – 8 стр.)

2. Шатилова, А.А. Выявление мутаций генов эпигенетической регуляции генома IDH1/2, DNMT3A, ASXL1 и их сочетания с мутациями FLT3, NPM1, RUNX1 у пациентов с острыми миелоидными лейкозами / Е.В. Белоцерковская, Е.К. Зайкова, А.А. Шатилова и др. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2021. – Т. 14, № 1. – С. 13-21. (авторский вклад – 3 стр.)

3. Шатилова, А.А. Гилтеритиниб – новая возможность в лечении рецидивов и рефрактерных острых миелоидных лейкозов с мутацией в гене FLT3: обзор литературы и описание трех собственных клинических наблюдений / А.А. Шатилова, И.Г. Будаева, И.Е. Прокопьев и др. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2023. – Т. 16, № 1. – С. 69-79. (авторский вклад – 6 стр.)

На диссертацию и автореферат поступили отзывы: 1) д.м.н. Булиевой Н.Б., профессора кафедры терапии образовательно-научного кластера «Институт медицины и наук о жизни» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта»; 2) д.м.н. Троицкой В.В., первого заместителя генерального директора Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врача-гематолога отделения химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, главного внештатного специалиста гематолога Министерства здравоохранения Российской Федерации в Центральном федеральном округе; 3) д.м.н. Грицаева С.В., руководителя Центра амбулаторной онкологической помощи Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская больница №15»; 4) к.м.н. Мисюриной Е.Н., руководителя межокружного гематологического центра государственного

бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница №52»; 5) к.м.н. Самородовой И.А., заведующей отделением онкогематологии и химиотерапии Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница №31».

Все отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что д.м.н. Семочкин С.В. и д.м.н., доцент Бондаренко С.Н. являются широко известными специалистами в области гематологии и, в частности, в области исследования проблем диагностики и терапии острого миелоидного лейкоза, 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 Российской Федерации, осуществляющих научную деятельность в медицинских отраслях науки (в том числе и в области гематологии и переливания крови).

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований впервые доказана негативная прогностическая роль обнаружения мутации R882 в гене *DNMT3A* у пациентов с острым миелоидным лейкозом с нормальным кариотипом, мутациями генов *NPM1* и *FLT3* (ITD) и благоприятной группы генетического риска (ELN-2022), а также обнаружения мутаций 12 экзона гена *ASXL1* у пациентов с мутациями гена *NPM1* и благоприятной группы генетического риска (ELN-2022). Впервые установлено, что кооперация трех мутаций (*FLT3*-ITD, мутации гена *NPM1* и мутация R882 в гене *DNMT3A*) характеризует когорту с крайне неблагоприятным прогнозом, в которой показатель отношения рисков в аспекте влияния на общую и безрецидивную выживаемость превышает таковой для группы пациентов с кариотипом высокого риска (ELN-2022). Впервые введено обозначение «*FND*» (мутация *FLT3*-ITD + мутированный тип гена *NPM1* + мутация R882 гена

DNMT3A) для определения данной прогностически неблагоприятной категории пациентов. Впервые предложено использование метода секвенирования нового поколения для выделения негативных прогностических факторов, таких как общее количество мутированных генов, сопутствующие мутации генов *NRAS*, *KRAS*, *NF-1*, в когорте больных с мутациями эпигенетических модификаторов. Впервые доказано, что использование ингибитора bcl-2 венетоклакса позволяет увеличить частоту достижения полных ремиссий у пациентов с мутациями генов *IDH1/2* и *DNMT3A*, которые не являются кандидатами на проведение интенсивного лечения.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что доказано представление о выраженной биологической гетерогенности острого миелоидного лейкоза и непосредственном вкладе нарушений эпигенетической регуляции в эволюцию заболевания. Изучены ключевые клинико-гематологические характеристики пациентов с мутированным статусом генов *IDH1/2*, *DNMT3A* и *ASXL1*, а также наиболее частые ассоциации с другими известными цитогенетическими и молекулярными аномалиями. Представлены ключевые прогностические факторы в группе пациентов с впервые выявленным острым миелоидным лейкозом, включая полученные новые данные по прогностическому потенциалу мутаций эпигенетических модификаторов.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что определены категории пациентов в которых выявление мутаций генов-эпигенетических регуляторов ассоциировано с неблагоприятным прогнозом, что позволило оптимизировать модель стратификации больных с впервые выявленным острым миелоидным лейкозом на группы риска. Предложено использование низкоинтенсивных режимов терапии с включением ингибитора bcl-2 венетоклакса у пожилых и коморбидных пациентов с мутациями эпигенетических модификаторов, как более эффективных по сравнению с другими низкоинтенсивными режимами в аспекте частоты достижения полных ремиссий. Результаты настоящего исследования внедрены в практику лечебной работы отделения химиотерапии

онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга №2 ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова» и гематологического отделения государственного автономного учреждения здравоохранения «Республиканская клиническая больница имени Н.А. Семашко», а также в учебный процесс кафедры терапии образовательно-научного кластера «Институт медицины и наук о жизни» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта» и кафедры факультетской терапии с клиникой лечебного факультета института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова».

Достоверность результатов подтверждается репрезентативным объемом включенных в исследование пациентов (147 пациентов с впервые выявленным острым миелоидным лейкозом), а также использованием высокочувствительных методов молекулярно-генетического анализа и качественной статистической обработки данных. Объем проведенных исследований достаточен для решения поставленных цели и задач. Полученные автором результаты в целом согласуются с имеющимися мировыми публикациями по изученной теме, сопоставимы с результатами международных исследований. Выявленные расхождения с общемировыми данными логично и обоснованно аргументируются автором в разделе «Заключение». Основные теоретические и практические положения диссертации были представлены в виде устных и постерных докладов, а также в сборниках материалов российских и международных медицинских конференций.

Личный вклад соискателя состоит в участии на всех этапах исследования: анализ имеющихся литературных данных, организация логистики биоматериала, координация проведения диагностических процедур. Автором был выполнен сбор информации из медицинской документации пациентов, создана база данных. Автор лично принимал участие в подборе плана терапии и ведении пациентов с острым миелоидным лейкозом, находившихся на лечении в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» с 2019 года. Автор самостоятельно выполнил

статистический анализ и интерпретацию полученных результатов, на основании чего были сформулированы выводы, основные положения, выносимые на защиту и практические рекомендации, подготовлены публикации в передовых медицинских изданиях.

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 совершенствованию модели стратификации пациентов с впервые выявленным острым миелоидным лейкозом на группы риска путем уточнения прогностического потенциала мутаций в генах *IDH1*, *IDH2*, *DNMT3A*, *ASXL1* и их сочетаний с другими хромосомными aberrациями и генными мутациями присудить Шатиловой Алексине Алексеевне ученую степень кандидата медицинских наук.

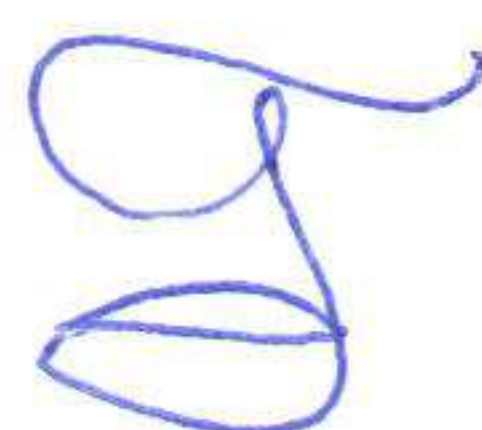
При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 12 человек, все по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови, участвовавших в заседании, из 16 докторов наук, входящих в состав совета, проголосовали: за – 12, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель  
диссертационного совета  
Д.М.Н.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
Д.М.Н.



Сидоркевич Сергей Владимирович



Глазанова Татьяна Валентиновна

10 июня 2024 года