



УТВЕРЖДАЮ
Директор

ФГБУ «Российский научно-исследовательский
институт гематологии и трансфузиологии
Федерального медико-биологического агентства»

доктор медицинских наук,

Сидоркевич Сергей Владимирович

«13» октября 2025 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Федерального государственного бюджетного учреждения
«Российский научно-исследовательский институт гематологии и
трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»
(ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России)**

Диссертация Михалевой Марии Андреевны на тему «Диагностика и прогнозирование течения хронического лимфоцитарного лейкоза с учетом результатов высокопроизводительного секвенирования», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови, выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства».

Соискатель Михалева Мария Андреевна, 1990 года рождения, в 2014 году окончила ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ по специальности «Лечебное дело». В 2015 году окончила интернатуру по специальности «Терапия» на кафедре Факультетской терапии ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ. В 2019 году завершила обучение в ординатуре по специальности «Гематология и переливание крови» в

ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России. С 2019 г. по 2022 г. работала в должности врача-гематолога в клинике и проходила обучение в аспирантуре ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России. В 2022–2024 годах проходила стажировку в трансляционной лаборатории по изучению хронического лимфоцитарного лейкоза Института исследования рака Даны Фабер (г. Бостон). С января 2025 года по итогам конкурса избрана на должность научного сотрудника научно-исследовательского отдела гематологии и трансфузиологии ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, где и работает по настоящее время в этой же должности.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2025 году в ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства».

Научный руководитель – Сидоркевич Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства».

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Диссертационная работа Михалевой Марии Андреевны «Диагностика и прогнозирование течения хронического лимфоцитарного лейкоза с учетом результатов высокопроизводительного секвенирования», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28 Гематология и переливание крови актуальна и своевременна в контексте проведения комплексных исследований, направленных на изучение молекулярно-генетических основ хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ) с использованием технологий секвенирования нового поколения (NGS). Автором была сформулирована научная задача оценить распространенность и прогностическую роль мутаций в генах, идентифицированных методом NGS, у пациентов с ХЛЛ. Цель и задачи, поставленные автором решены, и диссертация является самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, имеющей элементы научной новизны и научно-практическое значение.

Научная новизна результатов, полученных автором диссертации

Элементы новизны содержатся в самом концептуальном замысле диссертационного исследования, который, как следует из текста работы, заключается в комплексном исследовании геномного профиля больных ХЛЛ с применением метода NGS.

В рамках настоящего исследования разработана кастомная диагностическая панель для высокопроизводительного секвенирования на базе Научно-исследовательского Центра клеточной и молекулярной патологии ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, которая предназначена для работы на платформе NextSeq (Illumina, США).

Автор работы представил оригинальную, научно-обоснованную и одновременно практико-ориентированную методологию ранжирования вариантов нуклеотидных последовательностей. Алгоритм интерпретации результатов таргетного NGS позволяет выделять соматические варианты в условиях отсутствия возможности попарного секвенирования герминальной ДНК.

Впервые в РФ проведено комплексное исследование геномного профиля больных ХЛЛ методом NGS. Выявлен пул наиболее часто мутированных генов (*NOTCH1*, *SF3B1*, *XPO1*, *ATM*, *TP53* и *EP300*) и субклональных соматических мутаций (*NSD2*, *SMC1A*, *DEK*, *KRAS* и *KMT2C*). Минорные опухолевые клоны (субклоны) являются независимыми биомаркерами сокращения показателя беспрогрессивной выживаемости больных ХЛЛ.

Установлены доминирующие сигнальные клеточные пути (модификации хроматина, контроля клеточного цикла и повреждения ДНК, RTK/RAS и регуляции транскрипции) в патогенезе ХЛЛ, определены взаимосвязи мутаций в генах с клинико-биологическими характеристиками заболевания.

Диссертантом впервые исследован интегральный показатель – опухолевая мутационная нагрузка у больных ХЛЛ и доказана ее роль в качестве неблагоприятного предиктора сокращения времени до начала противоопухолевой терапии первой линии больных ХЛЛ. Изучена взаимосвязь выявленных мутаций с

клинико-биологическими характеристиками заболевания и оценено их прогностическое значение.

Впервые проведен анализ мутаций в генах миелоидного клонального гемопоэза неопределенного потенциала (М-СНП) в исследуемой выборке. Мутации в генах М-СНП ассоциированы с неблагоприятными прогностическими маркерами ХЛЛ и должны учитываться при выборе противоопухолевой терапии.

Обоснованность и достоверность результатов

Достоверность результатов настоящего исследования определяется репрезентативным объемом выборки пациентов, современными методами научного исследования, обработки и анализа данных. Выводы диссертации обоснованы и логически вытекают из полученных результатов.

Основные теоретические и практические положения диссертационной работы представлены в виде устных и постерных докладов на научных конференциях всероссийского и международного уровня: научно-практическая конференция молодых ученых «Актуальные проблемы клинической гематологии» (2019), IV научно-практическая конференция «Актуальные вопросы высокотехнологичной помощи в терапии» (2020), VI и VIII всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Генетика опухолей кроветворной системы – от диагностики к терапии» (2021, 2025), объединенный VI Конгресс гематологов России и III Конгресс трансфузиологов России (2022), XX International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (2023), Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology (2023), ASH Annual Meetings (2023, 2024), EHA Congress (2024, 2025), XI Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи 2025» (2025).

Практическая значимость исследования

Представленный анализ дополняет имеющиеся данные о частоте и спектре мутаций в генах ХЛЛ, а также их прогностической значимости. Полученные данные могут быть использованы для дополнения протоколов диагностики и

алгоритмов лечения, что позволит повысить эффективность проводимой терапии. Продемонстрирована актуальность применения NGS для персонализированного подхода к диагностике ХЛЛ, что способствует более точной стратификации пациентов по группам риска и более обоснованному выбору тактики ведения пациентов.

Внедрение результатов исследования

Научные и практические положения диссертации внедрены в научно-исследовательскую работу Центра клеточной и молекулярной патологии, Научно-исследовательского отдела гематологии и трансфузиологии, а также в практическую работу клинических подразделений ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России.

Личное участие автора в получении результатов

Личное участие автора в получении научных результатов, излагаемых в диссертационном исследовании, осуществлялось на всех этапах работы: дизайн исследования; подбор и анализ доступных российских и международных литературных источников; определение, вовлеченных в сигнальные клеточные пути ХЛЛ, и рекомендации для их включения в кастомную панель высокопроизводительного секвенирования; оценка результатов таргетного NGS; сбор и анализ ретроспективных/проспективных данных; проектирование и оптимизация структуры электронной базы данных с последующим ее наполнением; статистическая обработка и анализ данных; обобщение и оформление результатов исследования; формулировка выводов и подготовка материалов к публикациям, устным и постерным докладам.

Соответствие содержания исследования заявленной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови. Результаты проведенной научно-практической работы соответствуют области исследования специальности

3.1.28. Гематология и переливание крови, а именно: п. 3, п. 4 и п. 13.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По теме диссертации опубликовано 27 печатных работ, из которых 7 статей – в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных результатов диссертационных исследований. Получено свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2025620793 от 19.06.2025 г. В опубликованных работах в рецензируемых научных изданиях в полной мере изложены научные результаты диссертации.

В тексте диссертации соискателя отсутствуют заимствования материалов или отдельных результатов без ссылок на автора или источник заимствования.

Список научных работ соискателя ученой степени, в которых опубликованы результаты диссертационной работы

Из перечня, рекомендованного ВАК:

1. Михалева, М. А. Секвенирование нового поколения как метод познания природы хронического лимфолейкоза и перехода к персонифицированной терапии / М. А. Михалева, И. С. Мартынкевич, И. А. Булдаков [и др.] // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2021. – Т. 7, № 2. – С. 176–190.

2. Vijenthira, A. Myeloid clonal hematopoiesis of indeterminate potential in patients with chronic lymphocytic leukemia / A. Vijenthira, V. O. Volpe, A. Sekar [et al.] // Blood Advances. – 2024. – Vol. 8, № 23. – P. 5949–5956.

3. Михалева, М. А. Хронический лимфоцитарный лейкоз: геномный ландшафт и сигнальные клеточные пути / М. А. Михалева, Е. О. Куневич, А. Ю. Кувшинов, [и др.] // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2025. – Т. 18, № 1. – С. 21–37.

4. Куневич, Е. О. Феномен клонального гемопоэза: этиология, классификация и прогностическая роль / Е. О. Куневич, М. А. Михалева, О. Б. Крысюк [и др.] // Онкогематология. – 2025. – Т. 20, № 1. – С. 28–54.

5. Yoon, J. T. Characteristics and outcomes of patients with double refractory and double exposed chronic lymphocytic leukemia / J. T. Yoon, Y. Zhou, M. Mikhaleva [et al.] // Blood Advances. – 2025. – Vol. 9, № 11. – P. 2808–2817.

6. Государственная регистрация базы данных № 2025622639 Российская Федерация. Гены сигнальных клеточных путей хронического лимфоцитарного лейкоза : № 2025620793 : заявл. 11.03.2025 : опубл. 19.06.2025 / Михалева М.А.; заявитель и патентообладатель ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России. – Бюл. № 6. – 1 с.

7. Mashima, K. Mutations and translocations associated with venetoclax resistance in chronic lymphocytic leukemia / K. Mashima, Y. Kuang, S. M. Fernandes [et al.] // Leukemia. – 2025. – Vol. 39. – P. 2026–2029.

В прочих источниках:

8. Mikhaleva, M. How we treat patient with chronic lymphocytic leukemia and acute myeloid leukemia developed from myelodysplastic syndrome (PB1751) / M. Mikhaleva, A. Kuvshinov, A. Kuzyaeva [et al.] // HemaSphere. – 2019. – Vol. 3, Suppl. 1. – P. 805.

9. Кувшинов, А. Ю. Современные представления о CAR-T клеточной терапии / А. Ю. Кувшинов, С. В. Волошин, А. А. Кузьева [и др.] // Вестник гематологии. – 2019. – Т. 15, №2. – С. 4–13.

10. Михалева, М. А. Возможности секвенирования нового поколения при исследовании мутационного статуса больных хроническим лимфолейкозом / М. А. Михалева, И. С. Мартынкевич, И. А. Булдаков [и др.] // Вестник гематологии. – 2020. – Т. 16, № 2. – С. 57–63.

11. Mikhaleva, M. Next-generation sequencing targeted chronic lymphocytic leukemia panel: a pilot study / M. Mikhaleva, I. Martynkevich, S. Petrov [et al.] // Blood. – 2020. – Vol. 136, Suppl. 1. – P. 19.

12. Mikhaleva, M. Targeted multigene panel: next-generation sequencing in chronic lymphocytic leukemia (PB2427) / M. Mikhaleva, I. Martynkevich, E. Motyko [et al.] // *HemaSphere*. – 2021. – Vol. 5, Suppl. 2. – P. 711–712.

13. Михалева, М. А. Секвенирование нового поколения в изучении хронического лимфолейкоза / М. А. Михалева, И. С. Мартынкевич, Е. В. Мотыко [и др.] // *Гематология и трансфузиология*. – 2022. – Т. 67, № S2. – С. 128.

14. Мотыко, Е. В. Генетические aberrации у больных хроническим лимфоцитарным лейкозом и их влияние на прогноз течения заболевания / Е. В. Мотыко, М. А. Михалева, С. В. Волошин [и др.] // *Злокачественные опухоли*. – 2023. – Т. 13, № 3s1. – С. 213.

15. Mikhaleva, M. Sex bias in mutational landscape of chronic lymphocytic leukemia: analysis of clinical sequencing data / M. Mikhaleva, S. Tyekucheva, K. Mashima [et al.] // *Leukemia & Lymphoma*. – 2023. – Vol. 64, Sup. 1. – P. S133–S134.

16. Mashima, K. Characterizing ATM aberrations in chronic lymphocytic leukemia (CLL): prognostic implications and sensitivity to PARP inhibition / K. Mashima, M. Mikhaleva, S. M. Fernandes [et al.] // *Blood*. – 2023. – Vol. 142, Suppl. 1. – P. 6507.

17. Mikhaleva, M. Higher mutational burden is an independent predictor of shorter time to first treatment in untreated chronic lymphocytic leukemia patients / M. Mikhaleva, S. Tyekucheva, K. Mashima [et al.] // *Blood*. – 2023. – Vol. 142, Suppl. 1. – P. 3270.

18. Motyko, E. V. Molecular-genetic profile and different prognostic impact of recurrent gene mutations in chronic lymphocytic leukemia / E.V . Motyko, M. A. Mikhaleva, V. A. Shuvaev [et al.] // *Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice*. – 2024. – Vol. 17, № S3. – P. 99–100.

19. Mashima, K. Impact of germline and somatic ATM variants in chronic lymphocytic leukemia (CLL): clinical implications and response to PARP inhibition / K. Mashima, N. Moore, M. Mikhaleva [et al.] // *Blood Cancer Discov*. – 2024. – Vol. 5, № Suppl. 2. – P. P01.

20. Mikhaleva, M. Chronic lymphocytic leukemia (CLL) with central nervous system involvement (CNSi) / M. Mikhaleva, E. Aquilanti, U. Chukwueke [et al.] // *HemaSphere*. – 2024. – Vol. 8, Suppl. 1. – P. 1141–1142.

21. Santos Azevedo, R. Complex karyotype, but not isolated TP53 mutation, predicts overall survival in chronic lymphocytic leukemia patients in the era of targeted therapy / R. Santos Azevedo, M. Mikhaleva, K. Mashima [et al.] // *Blood*. – 2024. – Vol. 144, Suppl. 1. – P. 583–584.

22. Sungchul Choi, D. Low variant allele frequency (VAF) TP53 mutation (mut) is not a poor prognostic marker in CLL patients treated with targeted therapy / D. Sungchul Choi, Y. Ren, S. Tyekucheva [et al.] // *Blood*. – 2024. – Vol. 144, Suppl. 1. – P. 587–588.

23. Yoon, J. T. Characteristics and outcomes of patients with double refractory (DR) or double exposed (DE) CLL / J. T. Yoon, Y. Zhou, S. Tyekucheva [et al.] // *Blood*. – 2024. – Vol. 144, Suppl. 1. – P. 4617–4618.

24. Yadav, S. Clonal evolution during dual B cell receptor pathway inhibitor therapy with acalabrutinib and umbralisib in CLL patients / S. Yadav, S. J. Khan, B. Kandathilparambil Sasi [et al.] // *Blood*. – 2024. – Vol. 144, Suppl. 1. – P. 4611–4612.

25. Богданов, А. Н. Старение и клональный гемопоэз / А. Н. Богданов, С. В. Волошин, Е. О. Куневич, М. А. Михалева // *Успехи геронтологии*. – 2024. – Т. 37, № 3. – С. 266–275.

26. Kunevich, E. Myeloid clonal hematopoiesis of indeterminate potential (MCHIP) in patients with lymphoid malignancies (LM) / E. Kunevich, N. Nemscveridze, D. Chebykina [et al.] // *HemaSphere*. – 2025. – Vol. 9, Suppl. 1. – P. 1935–1937.

27. Михалева, М. А. Миелоидный клональный гемопоэз неопределенного потенциала у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом / М. А. Михалева, Е. В. Мотыко, И. С. Мартынкевич [и др.] // *Трансфузиология*. – 2025. – Т. 26, № 2, прил. 1. – С. 49–50.

Представленные соискателем сведения об опубликованных им работах достоверны, отражают в полном объеме результаты диссертационного исследования, соответствуют требованиям к публикации основных научных

результатов диссертации, соответствуют требованиям Положения ВАК о порядке присуждения ученых степеней.

Заключение

Диссертационную работу Михалевой Марии Андреевны на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Диагностика и прогнозирование течения хронического лимфоцитарного лейкоза с учетом результатов высокопроизводительного секвенирования» считать законченным научным трудом, соответствующим критериям, установленным Положением ВАК о порядке присуждения ученых степеней. После внесения корректив согласно рекомендациям представить диссертационную работу к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови.

Заключение принято на объединенном заседании проблемных комиссий №1 и №2 Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства». Присутствовало на заседании: 21 человек, из них членов ПК №1 – 8 (из 9) человек. Результаты голосования: «за» – 8, «против» – 0, «воздержалось» – 0. Протокол №9 от 07 октября 2025 г.

Председатель проблемной комиссии №1:

главный научный сотрудник

НИО гематологии и трансфузиологии

д.м.н., доцент



Н.А. Романенко

Секретарь проблемной комиссии №1:

старший научный сотрудник

НИО патологии гемостаза

к.б.н.



Н.Е. Корсакова