

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.023.01
(Д 208.135.01), СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ГЕМАТОЛОГИИ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело N _____
Решение диссертационного совета от 06 декабря 2023 г. N 21

О присуждении Мамаевой Елизавете Андреевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. - Гематология и переливание крови.

Диссертация «Клиническое значение экспрессии белков циклина D1, NSD2 и c-Maf в опухолевом субстрате костной плазмцитомы у пациентов с множественной миеломой» по специальности 3.1.28. - Гематология и переливание крови принята к защите в виде рукописи 2 октября 2023 г. (Протокол N 17) диссертационным советом 21.1.023.01 (Д 208.135.01), созданным на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России), 125167, г. Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4 (приказ 105/нк от 11.04.2012 г.).

Соискатель, Мамаева Елизавета Андреевна, 1994 года рождения, в 2018 году с отличием окончила лечебный факультет федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации. С 2018 по 2020 гг. проходила обучение в клинической ординатуре по специальности «Гематология», с 2020 по 2023 гг. – в очной аспирантуре по

специальности «Гематология и переливание крови» на базе ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

В период подготовки диссертации, Мамаева Елизавета Андреевна обучалась в аспирантуре и работала в должности врача-гематолога в отделении гематологии и химиотерапии парапротеинемических гемобластозов с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток крови ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (по настоящее время).

Диссертация выполнена в следующих клинических подразделениях ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России: отделе химиотерапии парапротеинемических гемобластозов (зав. отделом – д.м.н., профессор Менделеева Л. П.), отделении химиотерапии гемобластозов и трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток (зав. отделением — к.м.н. Кузьмина Л. А.). Лабораторная часть исследования была выполнена на базе патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (зав. отделением – д.б.н. Ковригина А. М.).

Научный руководитель:

Менделеева Лариса Павловна – доктор медицинских наук, профессор, руководитель управления по научной и образовательной деятельности, заведующий отделом химиотерапии парапротеинемических гемобластозов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Официальные оппоненты:

Митина Татьяна Алексеевна - доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, руководитель отделения клинической гематологии и иммунотерапии, заведующий кафедрой гематологии и клинической трансфузиологии ФУВ Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»;

Семочкин Сергей Вячеславович – доктор медицинских наук, заведующий группой высокодозной химиотерапии и трансплантации костного

мозга Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию. В отзывах оппонентов указано, что диссертация является завершённой научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная для гематологии научно-практическая задача — определение особенностей опухолевого субстрата у больных множественной миеломой, протекающей с формированием костных плазмоцитом. Отмечено, что впервые с помощью иммуногистохимического исследования парных образцов костного мозга и костной плазмоцитомы продемонстрирована клональная гетерогенность множественной миеломы. Впервые выделены такие признаки агрессивного заболевания у пациентов с множественной миеломой, как наличие экспрессии 2-3-х белков-продуктов онкогенов в субстрате костной плазмоцитомы, наличие 2-х и более крупных костных плазмоцитом. Таким образом, с помощью иммуногистохимического метода удалось выделить когорту больных множественной миеломой, нуждающихся в ранней интенсификации терапии.

По своей актуальности, уровню и объёму проведенных исследований, научной новизне и практической значимости представленная диссертационная работа полностью соответствует пунктам 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года №842 (с изменениями и

дополнениями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 3.1.28. – Гематология и переливание крови.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва) в своем положительном отзыве, составленном Евгением Александровичем Османовым, доктором медицинских наук, профессором, заведующим отделом гематологии и трансплантации костного мозга, отметила, что в рамках диссертационной работы проанализирована частота экспрессии белков-продуктов онкогенов циклина D1, NSD2 и c-Maf в субстрате костной плазмцитомы у больных множественной миеломой. Показаны преимущества иммуногистохимического метода (простота выполнения, экономическая доступность, возможность исследования архивного материала), с помощью которого определена группа больных множественной миеломой высокого риска. Представленная диссертационная работа Мамаевой Елизаветы Андреевны, по своей актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, полностью соответствует требованиям пунктов пунктам 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года №842 (с изменениями и дополнениями в редакции от 18 марта 2023 года), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 3.1.28. – Гематология и переливание крови. Отзыв утвержден директором федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, академиком РАН, доктором медицинских наук, профессором Иваном Сократовичем Стилиди.

Основные научные положения, изложенные в диссертации и выносимые на защиту, опубликованы в 27 научных работах, из них 3 – в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для

публикации результатов диссертационных исследований. Общий объем публикаций 55 стр., авторский вклад 90 %.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Особенности клинической картины множественной миеломы, осложненной костными плазмоцитомами / Е.А. Мамаева, М.В. Соловьева, М.В. Соловьев, А.М. Ковригина, Т.П. Данилина, Л.П. Менделеева // Онкогематология. — 2023. — Т. 18. — № 1. — С. 48–56.

2. Множественная миелома, осложненная костными плазмоцитомами: патогенез, клиническая картина, лечебные подходы (обзор литературы) / Е.А. Мамаева, М.В. Соловьева, Л.П. Менделеева // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. — 2023. - Т. 16. — № 3. — С. 303–310.

На автореферат диссертации поступили отзывы:

Поспеловой Татьяны Ивановны – доктора медицинских наук, профессора, проректора по научной работе, заведующего кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заслуженного врача РФ, главного гематолога Министерства здравоохранения РФ по Сибирскому федеральному округу, главного гематолога Министерства здравоохранения Новосибирской области;

Стуклова Николая Игоревича – доктора медицинских наук, профессора кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства образования и науки Российской Федерации, главного научного сотрудника отделения высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Отзывы положительные, без критических замечаний. В отзывах отмечена актуальность выбранной темы, обоснованность сформулированных выводов и рекомендаций, подчеркнута важное научно-практическое значение полученных результатов. Отмечено, что исследование проведено на достаточном объеме материала: включено 142 пациента с впервые диагностированной множественной миеломой. Определены лабораторно-инструментальные особенности течения множественной миеломы, протекающей с формированием костных плазмоцитом. Доказано, что в этой группе больных трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток позволяет значимо углубить противоопухолевый ответ. Показано, что экспрессия 2-3-х белков продуктов онкогенов в субстрате костной плазмоцитомы и наличие 2-х и более крупных костных плазмоцитом определяют группу высокого риска больных множественной миеломой. Не вызывает сомнений, что полученные автором результаты имеют важное значение для разработки терапевтических подходов у больных из группы неблагоприятного прогноза.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их осведомленностью в теме диссертации, что подтверждено соответствующими публикациями.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработан алгоритм определения факторов риска у больных множественной миеломой, осложненной костными плазмоцитомами;

предложена методика выявления анатомической гетерогенности опухоли с помощью сопоставления экспрессии белков циклина D1, NSD2 и c-Maf при иммуногистохимическом исследовании в парных образцах костного мозга и костной плазмоцитомы;

доказана взаимосвязь между наличием 2-х и более крупных костных плазмоцитом и наличием цитогенетических aberrаций высокого риска;

введены дополнительные факторы неблагоприятного течения множественной миеломы: наличие 2-х и более крупных костных плазмоцитом, экспрессия 2–3-х белков-продуктов онкогенов в субстрате костной плазмоцитомы;

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны различия в частоте экспрессии белков-продуктов онкогенов циклина D1, NSD2 и c-Maf в костном мозге и костной плазмоцитоме, что свидетельствует о клонально-анатомической гетерогенности множественной миеломы;

применительно к проблематике диссертации результативно использована методика гистологического и иммуногистохимического исследования;

изложены факторы, влияющие на частоту достижения противоопухолевого ответа и длительность ремиссии заболевания у больных множественной миеломой;

раскрыта важность изучения опухолевого субстрата как в костном мозге, так и в костной плазмоцитоме у пациентов с множественной миеломой;

изучены клиничко-лабораторные и иммуноморфологические особенности множественной миеломы, осложненной костными плазмоцитомами;

проведена модернизация диагностического алгоритма у пациентов с множественной миеломой с формированием костных плазмоцитом.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработана и внедрена методика определения факторов риска у больных множественной миеломой при помощи иммуногистохимического исследования;

определено влияние экспрессии белков-продуктов онкогенов циклина

D1, NSD2 и c-Maf на лабораторно-инструментальные характеристики заболевания у больных множественной миеломой;

созданы практические рекомендации применения иммуногистохимического метода исследования опухолевого субстрата у больных множественной миеломой, которые могут быть использованы в клинической деятельности врачей-гематологов и врачей-патологоанатомов;

представлена эффективность трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в лечении больных множественной миеломой с костными плазмоцитомами.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

теория построена на известных проверяемых данных, согласуется с опубликованными независимыми сведениями по теме диссертации;

идея базируется на обобщении передового опыта по изучению морфологических и иммуногистохимических характеристик опухолевого субстрата у больных множественной миеломой;

использовано сравнение результатов, полученных автором в процессе диссертационного исследования и данных, полученных ранее в работах, посвященных изучению клинико-лабораторных особенностей множественной миеломы, протекающей с формированием костных плазмоцитом;

установлена тесная взаимосвязь авторских и литературных данных по рассматриваемой тематике, а также их взаимодополняемость;

использованы современные морфологические и молекулярно-биологические методы исследования, современные методики сбора информации и статистической обработки полученных клинических, лабораторных и инструментальных данных, позволившие выполнить диссертационную работу на высоком методическом и научном уровне.

Личный вклад соискателя состоит:

в разработке дизайна исследования, участии в сборе клинических, лабораторных и инструментальных данных больных, обработке и интерпретации полученных результатов, непосредственном проведении

лабораторной части исследования, участия в апробации и анализе полученных результатов исследования; подготовке публикаций по выполненной работе и представлении результатов исследования на научных конгрессах и конференциях различного уровня.

В рамках дискуссии официальным оппонентом, д.м.н. Семочкиным С.В. задан вопрос: до ауто-ТГСК была проведена лучевая терапия на костные плазмоцитомы в общей сложности 8 пациентам, включенным в ваше исследование. Оказало это какой-либо эффект на частоту локальных рецидивов и выживаемость без прогрессирования? Есть ли смысл проводить лучевую терапию, например, пациентам с плазмоцитомами с выходом мягкотканного компонента за пределы кости или с плазмоцитомами размерами > 50 мм?

Соискатель аргументированно ответил на все заданные в ходе заседания вопросы.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается сформулированными обоснованными выводами, логично вытекающими из полученных результатов.

Диссертация представляет собой законченную научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям, удовлетворяющим требованиям пунктов 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года №842 (с изменениями и дополнениями в ред. от 26.10.2023 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

На заседании 06.12.2023 г. диссертационный совет принял решение: за изучение особенностей опухолевого субстрата у больных множественной миеломой с формированием костных плазмоцитом, присудить Мамаевой Елизавете Андреевне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, из которых 14 докторов наук по специальности 3.1.28. - Гематология и переливание крови, из 19 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение учёной степени – 15, против присуждения учёной степени – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета



Паровичникова Е.Н.

Ученый секретарь диссертационного совета

Сысоева Е.П.

06.12.2023 г.