

РЕЗУЛЬТАТЫ ПУБЛИЧНОЙ ЗАЩИТЫ ДИССЕРТАЦИИ

Гапоновой Татьяны Владимировны

Стратегия формирования регистра доноров костного мозга с использованием инфраструктуры службы крови

3.1.28. Гематология и переливание крови

ЯВОЧНЫЙ ЛИСТ

членов диссертационного совета 21.2.046.07, созданного
на базе Новосибирского государственного медицинского университета,
к заседанию совета от 21 декабря 2022 года протокол № 7
по защите диссертации Гапоновой Татьяны Владимировны
по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови

Фамилия И. О.	Ученая степень, шифр специальности в совете	Явка на заседание (подпись)	Получение бюллетеня (подпись)
Поспелова Татьяна Ивановна (председатель)	доктор медицинских наук, профессор (3.1.28, медицинские науки)		
Немчанинова Ольга Борисовна (заместитель председателя)	доктор медицинских наук, профессор (3.1.23, медицинские науки)		
Агеева Татьяна Августовна (ученый секретарь)	доктор медицинских наук, профессор (3.1.28, медицинские науки)		
Воропаева Елена Николаевна	доктор медицинских наук (3.1.28, медицинские науки)		
Ковалева Юлия Сергеевна	доктор медицинских наук, доцент (3.1.23, медицинские науки)		
Ковынев Игорь Борисович	доктор медицинских наук, доцент (3.1.28, медицинские науки)		
Максимова Юлия Владимировна	доктор медицинских наук, профессор (3.1.23, медицинские науки)		
Момот Андрей Павлович	доктор медицинских наук, профессор (3.1.28, медицинские науки)		
Новиков Юрий Александрович	доктор медицинских наук, доцент (3.1.23, медицинские науки)		
Позднякова Ольга Николаевна	доктор медицинских наук, профессор (3.1.23, медицинские науки)		
Решетникова Татьяна Борисовна	доктор медицинских наук, профессор (3.1.23, медицинские науки)		
Скворцова Наталия Валерьевна	доктор медицинских наук (3.1.28, медицинские науки)		
Хрянин Алексей Алексеевич	доктор медицинских наук, профессор (3.1.23, медицинские науки)		

Председатель диссертационного совета

Т. И. Поспелова

Ученый секретарь диссертационного совета

Т. А. Агеева



ПРОТОКОЛ № 4
ЗАСЕДАНИЯ СЧЕТНОЙ КОМИССИИ, ИЗБРАННОЙ
ДИССЕРТАЦИОННЫМ СОВЕТОМ 21.2.046.07, созданным
на базе Новосибирского государственного медицинского университета

от «21» декабря 2022 г.

Состав избранной комиссии Раднечкова Ольга Кирилловна, Ковалев Игорь Борисович, Барановская Елена Николаевна

Комиссия избрана для подсчета голосов при тайном голосовании по вопросу присуждения **Гапоновой Т. В.** ученой степени **доктора медицинских наук.**

Состав диссертационного совета утвержден в количестве 13 человек приказом Минобрнауки России от 25.05.2022 № 513/нк.

В состав диссертационного совета дополнительно введены 0 человек.

Присутствовало на заседании 13 членов совета, в том числе докторов наук по профилю рассматриваемой диссертации 3.1.28. – 6.

Роздано бюллетеней 13

Осталось не розданных бюллетеней 0

Оказалось в урне бюллетеней 13

Результаты голосования по вопросу присуждения **Гапоновой Т. В.** ученой степени **доктора медицинских наук**

За 13

Против нет

Недействительных бюллетеней нет

Члены счетной комиссии:



ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.2.046.07, СОЗДАННОГО
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ,
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК
аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 21 декабря 2022 г. № 7

О присуждении Гапоновой Татьяне Владимировне, гражданину России,
ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Стратегия формирования регистра доноров костного мозга с использованием инфраструктуры службы крови» по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови принята к защите 20 сентября 2022 г. (протокол заседания № 2) диссертационным советом 21.2.046.07, созданным на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52, совет утвержден приказом Минобрнауки России от 25.05.2022 № 513/нк.

Соискатель Гапонова Татьяна Владимировна, 03 декабря 1975 года рождения.

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Экспрессия опухолеассоциированных генов PRAME, WT1 и XIAP у больных множественной миеломой в процессе интенсивной химиотерапии и аутотрансплантации» защитила в 2011 году в диссертационном совете, созданном на базе Гематологического научного центра, работает первым заместителем генерального директора федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена в Управлении донорства крови и гемопоэтических

стволовых клеток в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант – доктор медицинских наук Паровичникова Елена Николаевна, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, дирекция, генеральный директор.

Официальные оппоненты:

1) Сидоркевич Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», дирекция, директор;

2) Бондаренко Сергей Николаевич – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачёвой, заместитель директора по лечебной работе;

3) Семочкин Сергей Вячеславович – доктор медицинских наук, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга, главный научный сотрудник,

дали положительные отзывы на диссертацию.

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, подписанном Варфаломеевой Светланой Рафаэлевной, доктором медицинских наук, профессором, директором научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л. А. Дурнова, указала, что диссертация Гапоновой Татьяны Владимировны является завершенной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой, на основании выполненных автором исследований, решена актуальная научная проблема, имеющая важное значение для гематологии и трансфузиологии, а именно: создание прототипа Федерального регистра доноров костного мозга, основанного на взаимодействии медицинских организаций службы крови и трансплантационных гематологических центров, с учетом разнообразия гаплотипов населения Российской Федерации.

Соискатель имеет 243 опубликованных работы, в том числе по теме диссертации опубликовано 47 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 20 работ, в том числе 2 патента на изобретение, 1 свидетельство о регистрации программы для ЭВМ, 13 статей в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus). Издана 1 монография. В опубликованных работах отражено: достоверное различие в частоте обнаружения анти-НВс-антител в образцах крови первичных и повторных доноров; проведен анализ данных и оценка обоснованности нового интегрального оперативного показателя «ранняя летальность больных острыми лейкозами»; приведены результаты распределения двух- и пятилокусных HLA-гаплотипов у доноров гемопоэтических стволовых клеток регистра Национального медицинского исследовательского центра гематологии и неравновесное сцепление HLA-генов в двухлокусных гаплотипах; результаты анализа выполненных алло-ТГСК пациентам Национального медицинского исследовательского центра гематологии; представлены социально-демографические характеристики доноров Национального медицинского исследовательского центра гематологии; определены психологические особенности и представления о донорстве среди посетителей службы донорства крови Национального медицинского исследовательского центра гематологии. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных

соискателем ученой степени работах (47 печатных работ, авторского вклада 5,0 печатных листов и объемом научных изданий 37,0 печатных страниц).

Наиболее значительные работы:

1) Скрининг донорской крови на антитела к ядерному антигену вируса гепатита В (ВГВ) как средство повышения безопасности трансфузий / Т. В. Гапонова, Р. Р. Абакаров, А. В. Воробьев [и др.] // Трансфузиология. – 2022. – № 23 (1). – С. 37–52.

2) Доноры крови: социально-демографические и психологические характеристики (по данным исследования доноров ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России) / Т. В. Гапонова, С. О. Хрущев, Д. Э. Выборных [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2018. – № 63 (4). – С. 325–333. DOI: 10.25837/НАТ.2019.64.27.001.

3) Обоснование нового оперативного интегрального показателя для оценки качества и эффективности работы гематологической службы в субъектах Российской Федерации. Клиническая онкогематология / Е. Н. Паровичникова, Т. Ц. Гармаева, О. В. Лазарева [и др., в том числе Т. В. Гапонова] // Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2022. – № 15 (1). – С. 1–15. DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-1-1-15.

4) HLA-гаплотипы потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, исследованных методом секвенирования следующего поколения / Е. Г. Хамаганова, Е. А. Леонов, А. Р. Абдрахимова [и др., в том числе Т. В. Гапонова] // Трансфузиология. – 2021. – № 22 (3). – С. 196–211.

5) Выполнение трансплантаций аллогенных гемопоэтических стволовых клеток от неродственных доноров из российского и зарубежного регистров в одном трансплантационном центре / В. А. Васильева, Л. А. Кузьмина, Е. Н. Паровичникова [и др., в том числе Т. В. Гапонова] // Гематология и трансфузиология. – 2020. – № 65 (3). – С. 299–311. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-3-299-311.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы из: Института усовершенствования врачей Национального медико-хирургического Центра

имени Н. И. Пирогова от доктора медицинских наук, профессора Е. Б. Жибурта; Кировского научно-исследовательского института гематологии и переливания крови от доктора биологических наук М. А. Логиновой; Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева от доктора медицинских наук П. Е. Трахтмана; Самарского государственного медицинского университета от доктора медицинских наук, профессора И. Л. Давыдкина; Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова от доктора медицинских наук, профессора Э. Л. Салимова; Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н. И. Пирогова от доктора медицинских наук О. А. Майоровой; Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии ФМБА России от доктора медицинских наук, профессора Л. Н. Бубновой, отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обоснован их осведомленностью в теме диссертации, что подтверждено соответствующими публикациями и направлением деятельности представляемых научных учреждений, научных подразделений и кафедр.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

впервые в Российской Федерации разработана концепция Федерального регистра доноров костного мозга Российской Федерации, основанная на имеющейся базе доноров Службы крови Российской Федерации. Данная структура позволяет ускорить подбор пары донор-реципиент при выполнении трансплантации аллогенного костного мозга и аллогенных гемопоэтических стволовых клеток от неродственного донора;

предложено HLA-типирование по 5 локусам гена HLA в низком разрешении, что является минимальной достаточной характеристикой типирования потенциальных доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток;

доказано, что частота встречаемости различных аллелей локусов генов HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 и гаплотипов у доноров из локальных Регистров

Российской Федерации существенно отличается в зависимости от места проживания донора;

определена стратегия формирования регистра доноров костного мозга, позволяющая обеспечить подбор потенциального донора для 80 % пациентов.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

разработаны инновационные подходы к развитию регистра доноров костного мозга, в частности представлен подход рекрутинга доноров с учетом этнических групп, в связи с необходимостью поиска неродственного донора в регистре для пациентов на территории Российской Федерации;

применительно к проблематике диссертации, разработана математическая модель, позволяющая создать регистры потенциальных доноров костного мозга, исходя из частот гаплотипов, с сохранением генетического разнообразия; на основании модели сделаны выводы об эффективном объеме регистра доноров костного мозга;

изложены результаты анализа информированности доноров крови Национального медицинского исследовательского центра гематологии о донорстве костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, на основании которых сделан вывод о тактике рекрутинговых мероприятий;

раскрыты причины низкой эффективности подбора полностью или частично совместимых доноров костного мозга в зарубежных регистрах (Польша, Испания, Китай, Япония);

изучена динамика инцидентности выявления маркеров гемотрансмиссивных инфекций у доноров крови, доноров стволовых клеток и пациентов заболеваниями системы крови, а также проведен анализ структуры отводов от донорства;

проведена модернизация существующих подходов к HLA-типированию потенциальных доноров костного мозга, а также подходов к наполнению регистра и организации рекрутинговых мероприятий.

Значение полученных соискателем исследований для практики подтверждается тем, что:

разработана математическая модель регистра доноров костного мозга и

гемопозитических стволовых клеток, которая позволяет моделировать численность регистра с сохранением «положительной» численности регистра (доли пациентов, которым найдут полностью или частично совместимых доноров);

определено, что наиболее подходящей платформой для рекрутинга доноров костного мозга и гемопозитических стволовых клеток является Служба крови Российской Федерации, имеющая сеть медицинских организаций по всей стране, что позволяет управлять рекрутинговыми мероприятиями, выполняя их в соответствии с потребностями в выполнении трансплантации пациентам различных этнических групп, взаимодействовать с добровольными безвозмездными донорами крови, которые относятся к категории ранее обследованных лиц, а потому имеют достоверно более низкие риски выявления медицинских противопоказаний;

создан и внедрен в Национальный медицинский исследовательский центр гематологии алгоритм медицинского обследования доноров костного мозга и гемопозитических стволовых клеток для включения в регистр. Доказана эффективность привлечения доноров костного мозга и гемопозитических стволовых клеток из числа доноров крови, что способствует улучшению качества оказания медицинской помощи пациентам с заболеваниями системы крови, нуждающимся в трансплантации гемопозитических стволовых клеток;

представленные практические рекомендации позволяют унифицировать подходы к развитию регистра доноров костного мозга и гемопозитических стволовых клеток путем формирования единого алгоритма действий.

Оценка достоверности результатов исследования выявила: теория построена на известных проверяемых данных, согласуется с опубликованными независимыми данными по теме диссертации; идея базируется на анализе имеющихся данных о донорах крови, донорах костного мозга и гемопозитических стволовых клеток, данных пациентов Национального медицинского исследовательского центра гематологии, которым планировалось выполнение алло-ТГСК и регистра доноров костного мозга Национального медицинского исследовательского центра гематологии;

использовано сравнение и анализ результатов, полученных автором в процессе диссертационного исследования и результатов, представленных ранее в работах, посвященных HLA-типированию и регистрам доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток;

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

использованы современные методы HLA-типирования (методом SSO на платформе Luminex 200, методом NGS на платформе MiSeq), сбора и обработки информации (MS Excel и библиотеки pandas и numpy в Python 3.9.1), статистической обработки полученных данных (GraphPad Prism 6.01), моделирования регистра доноров (Python 3.9.1), EM-алгоритм (Arlequin 3.5.2.2.), позволившие выполнить и представить результаты исследования на высоком научном и методическом уровне.

Личный вклад соискателя состоит в:

составлении плана исследования, создании проектов регламентирующих документов по порядку оказания медицинской помощи с использованием трансплантации стволовых гемопоэтических клеток, подходов к медицинскому обследованию донора, подбору пары донор-реципиент, организации проектов межрегионального взаимодействия между медицинскими организациями, осуществляющими обращение компонентов донорской крови, участии в разработке оптимальных критериев включения в регистр потенциальных доноров костного мозга в зависимости от расположения рекрутинговой организации на территории Российской Федерации, разработке анкеты для доноров крови и её компонентов, посвященной сбору данных об информированности доноров о заготовке и трансплантации стволовых гемопоэтических клеток;

участии в определении качественных и количественных характеристик результатов подбора пар донор-реципиент для выполнения трансплантации от неродственных доноров из Российской Федерации, в выполнении экспериментальной части исследования, в анализе выявляемости маркеров гемотрансмиссивных инфекций у доноров крови и её компонентов, инцидентности инфицирования среди доноров крови и отводов от донорства,

ассоциированных с инфекциями, разработке математической модели регистра, основанной на частотах встречаемости гаплотипов генов главного комплекса гистосовместимости как с использованием гаплотипов доноров регистра Национального медицинского исследовательского центра гематологии, так и доноров других странах;

в формировании цели и задач работы, обработке и интерпретации полученных данных, апробации и анализе полученных результатов исследования, подготовке публикаций по выполненной работе и представлении результатов исследования на научных конгрессах и конференциях различного уровня.

В ходе защиты диссертации не было высказано критических замечаний.

Соискатель Гапонова Т. В. ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию.

На заседании 21 декабря 2022 г. диссертационный совет принял решение: за решение научно-практической проблемы по формированию концепции регистра доноров костного мозга и оптимизации алгоритмов по развитию регистра доноров костного мозга, имеющей важное социально-экономическое значение для развития науки в области гематологии и трансфузиологии, присудить Гапоновой Татьяне Владимировне ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 13 человек, из них 6 докторов наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови, участвовавших в заседании, из 13 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 13, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.