

РЕЗУЛЬТАТЫ ПУБЛИЧНОЙ ЗАЩИТЫ ДИССЕРТАЦИИ

Карповой Виктории Сергеевны

**Клинические и молекулярно-генетические особенности диффузной
В-крупноклеточной лимфомы с поражением центральной нервной системы**

3.1.28. Гематология и переливание крови

1.5.7. Генетика

(медицинские науки)

ЯВОЧНЫЙ ЛИСТ

членов диссертационного совета 21.2.046.07, созданного
на базе Новосибирского государственного медицинского университета,
к заседанию совета от 27 декабря 2023 года протокол № 8
по защите диссертации Карповой Виктории Сергеевны
по специальностям: 3.1.28. Гематология и переливание крови, 1.5.7. Генетика

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)		
Колосова Наталья Гориславовна	доктор биологических наук, профессор (1.5.7., медицинские науки)		
Максимов Владимир Николаевич	доктор биологических наук, профессор (1.5.7., медицинские науки)		
Филипенко Максим Николаевич	доктор биологических наук (1.5.7., медицинские науки)		

Заместитель председателя диссертационного совета

Ученый секретарь диссертационного совета



О. Б. Немчанинова

Т. А. Агеева

ПРОТОКОЛ № 8
ЗАСЕДАНИЯ СЧЕТНОЙ КОМИССИИ, ИЗБРАННОЙ
ДИССЕРТАЦИОННЫМ СОВЕТОМ 21.2.046.07, созданным
на базе Новосибирского государственного медицинского университета

от «17» декабря 2023 г.

Состав избранной комиссии _____

Ковачев Ч.Б.
Филиппенко М.П.
Коваленко И.С.

Комиссия избрана для подсчета голосов при тайном голосовании по вопросу присуждения **Карповой В. С.** ученой степени **кандидата 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 3 человек.

Присутствовало на заседании 14 членов совета, в том числе докторов наук по профилю рассматриваемой диссертации 3.1.28. – 6; 1.5.7. Генетика – 3.

Роздано бюллетеней 14

Осталось не розданных бюллетеней 2

Оказалось в урне бюллетеней 14

Результаты голосования по вопросу присуждения **Карповой В. С.** ученой степени **кандидата медицинских наук**

За 14

Против нет

Недействительных бюллетеней нет

Члены счетной комиссии:

Ковачев Ч.Б. М.П.
Филиппенко М.П. М.П.
Коваленко И.С. М.П.



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 КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 27 декабря 2023 года № 8

О присуждении Карповой Виктории Сергеевне, гражданину России, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Клинические и молекулярно-генетические особенности диффузной В-крупноклеточной лимфомы с поражением центральной нервной системы» по специальностям: 3.1.28. Гематология и переливание крови; 1.5.7. Генетика принята к защите 26 октября 2023 г (протокол заседания № 6) 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 Карпова Виктория Сергеевна, 18 июня 1978 года рождения.

В 2001 году соискатель окончила Новосибирскую государственную медицинскую академию. Работает врачом-гематологом диагностического центра в Частном учреждении здравоохранения «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Новосибирск».

Приказом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.12.2022 № 690 прикреплена к кафедре терапии, гематологии и трансфузиологии для подготовки диссертации на соискание ученой степени кандидата наук без освоения программы подготовки научно-педагогических

кадров в аспирантуре.

Диссертация выполнена на кафедре терапии, гематологии и трансфузиологии в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; в лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук».

Научные руководители – доктор медицинских наук, профессор Поспелова Татьяна Ивановна, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапии, гематологии и трансфузиологии, заведующий; доктор медицинских наук Воропаева Елена Николаевна, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», лаборатория молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ведущий научный сотрудник.

Официальные оппоненты:

1) Тумян Гаяне Сепуговна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение противоопухолевой лекарственной терапии и гематологии, заведующий;

2) Мартынкевич Ирина Степановна – доктор биологических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-

исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», научно-исследовательский Центр клеточной и молекулярной патологии, руководитель центра.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, в своем положительном отзыве, подписанном Менделеевой Ларисой Павловной, доктором медицинских наук, профессором, руководителем управления по научной и образовательной работе, заведующим отделом химиотерапии парапротеинемических гемобластозов, указала, что диссертационная работа Карповой Виктории Сергеевны является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований сформулировано и обосновано новое решение актуальной научной задачи: изучены клинические и молекулярно-генетические особенности диффузной В-крупноклеточной лимфомы с поражением центральной нервной системы и идентифицированы клиничко-лабораторные и молекулярно-генетические факторы риска вторичного вовлечения центральной нервной системы при данной опухоли.

Соискатель имеет 11 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 11 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 5 работ, в том числе 1 патент Российской Федерации на изобретение и 1 статья в журнале категории К1, 3 статьи в журналах категории К2, входящих в список изданий, распределенных по категориям К1, К2, К3, из них 2 статьи в журналах, входящих в международные базы данных и систем цитирования Scopus и Chemical Abstracts (11 печатных работ, авторского вклада 1,6 печатных листа и объемом научных изданий 12,6 печатных страниц). Получен 1 Евразийский патент на изобретение. В опубликованных работах полно отражены результаты диссертационного исследования: результаты сравнительного анализа пациентов с ДВККЛ трех подгрупп: с первичной лимфомой ЦНС, системной В-крупноклеточной лимфомой с вторичным вовлечением в опухолевый процесс ЦНС и без такового; выявлены особенности мутационного спектра диффузной В-крупноклеточной лимфомы с вторичным вовлечением центральной нервной системы, клиничко-

лабораторные и молекулярно-генетические факторы риска вторичного вовлечения в опухолевый процесс ЦНС при диффузной В-крупноклеточной лимфоме. В диссертации отсутствуют достоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах.

Наиболее значительные работы:

1. Мутации в генах ARID1A и SMARCA4 при рецидивах диффузной В-крупноклеточной лимфомы с поражением ЦНС / Е. Н. Воропаева, Т. И. Поспелова, В. Н. Максимов [и др., в том числе В. С. Карпова] // Медицинская генетика. – 2020. – Т. 19, № 6 (215) – С. 90–92.

2. Мутационный профиль диффузной В-крупноклеточной лимфомы с рецидивами в центральной нервной системе / Е. Н. Воропаева, Т. И. Поспелова, В. С. Карпова [и др.] // Успехи молекулярной онкологии – 2022. – № 9, № 3. – С. 69–84.

3. Поражение центральной нервной системы при диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфоме / Т. И. Поспелова, Е. Н. Воропаева, В. С. Карпова [и др.] // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2022. – № 4. – С. 112–132.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы из:

Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования от доктора медицинских наук, профессора, академика РАН И. В. Поддубной; Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова от кандидата медицинских наук Н. Б. Михайловой; Самарского государственного медицинского университета от доктора медицинских наук, профессора И. Л. Давыдкина; Научно-исследовательского института молекулярной биологии и биофизики – структурного подразделения Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины от доктора биологических наук, профессора А. Ю. Гришановой; Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины от доктора биологических наук, профессора Л. Ф. Гуляевой; Научно-исследовательского института онкологии – филиала Томского национального исследовательского медицинского центра от

доктора биологических наук, профессора, члена-корреспондента РАН Н. В. Чердынцевой; общества с ограниченной ответственностью «ГеноТехнология» (г. Москва) от доктора биологических наук А. В. Мисюрина; Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины от доктора медицинских наук, профессора, академика РАН М. И. Воеводы, отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что основные научные направления деятельности представляемых кафедр и подразделений созвучны тематике данной диссертационной работы, что подтверждается наличием у них научных публикаций в ведущих рецензируемых научных изданиях по гематологии и генетике.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

доказана значимость наиболее важных для прогнозирования вовлечения в опухолевый процесс ЦНС при диффузной В-крупноклеточной лимфоме клинических факторов: возраст старше 60 лет, статус 2 и более по шкале ECOG, хронические заболевания почек в анамнезе, наличие 2 и более экстранодальных очагов лимфомы, группа высокого и промежуточного/высокого риска по международному прогностическому индексу и группа высокого и среднего риска по ЦНС-МПИ;

определены дополнительные лабораторно-инструментальные прогностические факторы вторичного вовлечения ЦНС при диффузной В-крупноклеточной лимфоме: индекс пролиферативной активности Ki-67 более 75 % опухолевых клеток, nonGCB иммуногистохимический подтип опухоли и наличие анемии любой степени тяжести;

разработана простая скрининговая методика определения рекуррентной замены 265 кодона гена *MYD 88*, которая может быть использована в рутинной практике; предложены гены для анализа (*MID88*, *PIMI*, *CD79*, *ARID1A*, *INO80* и *SMARCA4*), мутации в которых ассоциированы с рецидивами лимфомы в центральной нервной системе.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- раскрыты существующие проблемы и трудности диагностики диффузной В-крупноклеточной лимфомы с вторичным вовлечением ЦНС;
- изучены клинические и лабораторно-инструментальные особенности первичной ДВККЛ центральной нервной системы и диффузной В-клеточной лимфомы с вторичным поражением центральной нервной системы;
- описаны особенности мутационного профиля диффузной В-крупноклеточной лимфомы с вторичным вовлечением ЦНС;
- проведенное исследование молекулярно-генетического профиля ДВККЛ с поражением ЦНС с привлечением международной базы CBioportal for cancer genomics database расширяет информацию о молекулярной биологии опухоли и открывает новые направления развития междисциплинарных исследований в онкогематологии.

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

- установлены факторы риска вторичного поражения ЦНС при ДВККЛ: возраст старше 60 лет, статус по шкале ECOG два и более, наличие 2 и более экстранодальных очагов лимфомы, группы высокого и промежуточного/высокого риска по МПИ, наличие хронической патологии почек, инфицированность ВИЧ, а также наличие анемии любой степени тяжести, экспрессия Ki-67 более 75 % опухолевых клеток и nonGCB иммуногистохимический подтип опухоли;
- определены гены, молекулярно-генетическое тестирование которых поможет выделить пациентов с ДВККЛ, имеющих высокий риск вторичного вовлечения в опухолевый процесс ЦНС. Полученные данные о мутационном профиле ДВККЛ с вторичным вовлечением ЦНС могут повлиять на терапевтические решения, служить основой персонализации лечения;
- усовершенствован диагностический алгоритм для пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой, включающий выполнение молекулярно-генетического тестирования на этапах первичной диагностики диффузной В-крупноклеточной лимфомы;
- разработана простая скрининговая методика выявления рекуррентной мутации

MYD88 p.L265R, ассоциированной с высоким риском вовлечения в опухолевый процесс ЦНС, на стандартном оборудовании в широкой клинической практике (Патент РФ № 2756909 от 06.10.2021). Данная методика внедрена в практику лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики СО РАН;

по результатам научно-исследовательской работы создан банк ДНК опухолевой ткани, полученной от пациентов с диффузной В-клеточной лимфомой с поражением ЦНС, который может быть использован для дальнейших исследований.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

идея базируется на обобщении знаний ведущих зарубежных и отечественных исследователей по проблеме диффузной В-крупноклеточной лимфомы с вовлечением центральной нервной системы;

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

использованы адекватные методы сбора и обработки информации: достаточный объем респондентов и применение современных способов статистической и биоинформационной обработки данных;

собственный эксперимент по полноэкзомному секвенированию диагностических образцов первичного опухолевого субстрата пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой был выполнен на сертифицированном оборудовании, с контролем качества, согласно имеющимся требованиям. Интерпретация полученных данных проводилась с использованием современных рекомендуемых руководств, полученные данные сравнивались с данными международной базы данных;

использовано сравнение результатов данных, полученных в собственном эксперименте, данных анализа международной базы, данных других авторов, полученных ранее при изучении диффузной В-крупноклеточной лимфомы с вовлечением ЦНС;

установлена тесная взаимосвязь полученных автором данных, с данными литературы по рассматриваемой тематике и их взаимодополняемость.

Личный вклад соискателя состоит в том, автор диссертационного исследования лично участвовал в разработке дизайна исследования, внес личный вклад в формулировку цели и задач исследования, самостоятельно проводил выполнение всех этапов работы: анализ данных литературы, сбор биологического материала и клинических данных, статистическую обработку данных, обобщение, интерпретацию научных результатов, обсуждение результатов исследования и формирование выводов. В соавторстве написала и опубликовала все печатные работы в журналах, рекомендованных Перечнем ВАК, в которых отражены полученные результаты.

В ходе защиты диссертации не было высказано критических замечаний.

Соискатель Карпова В. С. ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию.

На заседании 27 декабря 2023 года, диссертационный совет принял решение: за разработку теоретических положений, решение научной задачи, имеющей существенное значение для развития отечественной гематологии и генетики, присудить Карповой В.С. ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 14 человек, из них 6 докторов наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови, 3 доктора наук по специальности 1.5.7. Генетика, участвовавших в заседании, из 16 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 3 человека, проголосовали: за – 14, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.