

РЕЗУЛЬТАТЫ ПУБЛИЧНОЙ ЗАЩИТЫ ДИССЕРТАЦИИ

Чуркиной Марии Игоревны

**Метилирование генов p53-чувствительных микроРНК MIR-34A, MIR-34B/C,
MIR-129-2 и MIR-203 при диффузной В-крупноклеточной лимфоме**

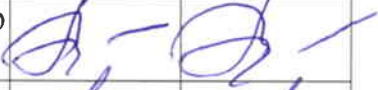
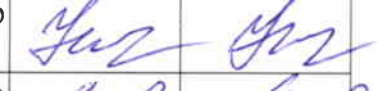
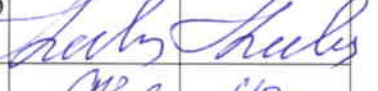
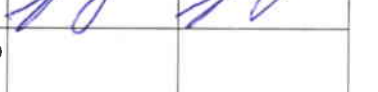
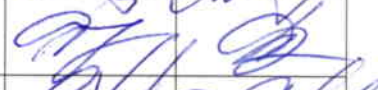
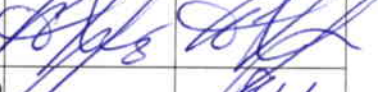
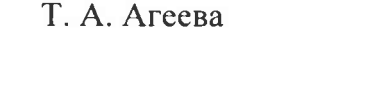
3.1.28. Гематология и переливание крови,

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 июня 2024 года протокол № 4
по защите диссертации Чуркиной Марии Игоревны
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)		
Гуляева Людмила Федоровна	доктор биологических наук, профессор (1.5.7., медицинские науки)		
Колосова Наталья Гориславовна	доктор биологических наук, профессор (1.5.7., медицинские науки)		
Максимов Владимир Николаевич	доктор биологических наук (1.5.7., медицинские науки)		

Заместитель председателя диссертационного совета

Ученый секретарь диссертационного совета

О. Б. Немчанинова

Т. А. Агеева



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

от «14» июня 2024 г.

Состав избранной комиссии

проф. Ковылин А.Б. проф.
проф. Новиков Ю.А. доц. Сиверова Н.В.

Комиссия избрана для подсчета голосов при тайном голосовании по вопросу присуждения **Чуркиной М. И.** 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 15 членов совета, в том числе докторов наук по профилю рассматриваемой диссертации 3.1.28. – 5; 1.5.7. – 3.

Роздано бюллетеней 15

Осталось не розданных бюллетеней 1

Оказалось в урне бюллетеней 15

Результаты голосования по вопросу присуждения **Чуркиной М. И.** ученой степени **кандидата медицинских наук**

За 15

Против 0

Недействительных бюллетеней 0

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 КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 27 июня 2024 года № 4

О присуждении Чуркиной Марии Игоревне, гражданину России, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Метилирование генов p53-чувствительных микроРНК *MIR-34A*, *MIR-34B/C*, *MIR-129-2* и *MIR-203* при диффузной В-крупноклеточной лимфоме» по специальностям: 3.1.28. Гематология и переливание крови; 1.5.7. Генетика принята к защите 19 апреля 2024 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 Чуркина Мария Игоревна, 15 июля 1996 года рождения.

В 2020 году соискатель окончила федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

С 2020 года обучается в заочной аспирантуре в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; работает врачом-терапевтом во II терапевтическом отделении Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая

поликлиника № 20».

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) Семочкин Сергей Вячеславович – доктор медицинских наук, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, группа высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга, заведующий группой;

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 образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Самара, в своем положительном отзыве, подписанном Давыдкиным Игорем Леонидовичем, доктором медицинских наук, профессором, проректором по научной работе, заведующим кафедрой госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, директором НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии, указала, что диссертационная работа Чуркиной Марии Игоревны является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований сформулировано и обосновано новое решение актуальной научной задачи: изучены частота, сочетанность и клиническое значение метилирования генов микроРНК *MIR-203*, *MIR-129-2*, *MIR-34A* и *MIR-34B/C*, а также определена его связь с абберрациями в гене *TP53* у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой.

Соискатель имеет 18 печатных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 18 работ, из них в рецензируемых научных изданиях 8 работ, в том числе 4 статьи в журналах категории К1 и 1 статья в журнале категории К2, входящих в список изданий, распределенных по категориям К1, К2, К3, из них 5 статей в журналах, входящих в международные базы данных и систем цитирования Scopus и Chemical Abstracts (18 печатных работ, авторского вклада 2,31 печатных листа и объемом научных изданий 18,5 печатных страниц). В опубликованных работах полно отражены результаты диссертационного исследования: подтверждена высокая значимость метилирования для нарушения функционирования глобальной p53-регуляторной сети у пациентов с ДВККЛ, показано, что выявляемое в ткани пораженных лимфоузлов больных ДВККЛ

метилование *MIR-129-2* и *MIR-203*, а также генов семейства *mir-34* носит опухоль-специфичный характер и потенциально может выступать в качестве дополнительного маркера при дифференциальной диагностике ДВККЛ и реактивных лимфаденопатий.

Полученные в ходе исследования результаты показали значение метилированного статуса *MIR-34B/C* и *MIR-203* как факторов высокой пролиферативной активности опухолевого субстрата при ДВККЛ, ассоциацию метилирования *MIR-34A* с пожилым возрастом пациентов, неблагоприятным прогнозом по Международному прогностическому индексу, а также значимо меньшей частотой достижения ремиссии при терапии первой линии по протоколу R-CHOP. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах.

Наиболее значительные работы:

1. The rs78378222 prevalence and the copy loss of the protective allele A in the tumor tissue of diffuse large B-cell lymphoma / E. N. Voropaeva, Y. L. Orlov, T. I. Pospelova [and other., including M. I. Churkina] // PeerJ. – 2020. – Vol. 8. – P. e10335.

2. The methylation of the p53 targets the genes *MIR-203*, *MIR-129-2*, *MIR-34A* and *MIR-34B/C* in the tumor tissue of diffuse large B-cell lymphoma // E. N. Voropaeva, T. I. Pospelova, Y. L. Orlov [and other., including M. I. Churkina] // Genes. – 2022. – T. 13, № 8. – P. 1401.

3. Комплексный анализ метилирования генов p53-респонзивных микроРНК и мутаций гена *TP53* при диффузной В-крупноклеточной лимфоме / Е. Н. Воропаева, Т. И. Поспелова, М. И. Чуркина [и др.] // Медицинская генетика. – 2022. – Т. 21, № 11. – С. 62–66.

4. Механизмы нарушения экспрессии генов p53-респонзивных микроРНК при диффузной В-крупноклеточной лимфоме / Е. Н. Воропаева, Т. И. Поспелова, М. И. Чуркина [и др.] // Успехи молекулярной онкологии. – 2023. – Т. 10, № 3. – С. 76–85.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы из: Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии от доктора медицинских наук, профессора С. С. Бессмельцева; Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н. Н. Блохина от доктора медицинских наук, профессора Г. С. Тумян; Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М. Ф. Владимирского от доктора медицинских наук Т. А. Митиной; Саратовского государственного медицинского университета им. В. И. Разумовского от доктора медицинских наук, профессора Т. В. Шелеховой, Научно-исследовательского института молекулярной биологии и биофизики – структурного подразделения Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины от доктора биологических наук, профессора А. Ю. Гришановой; Научно-исследовательского института онкологии – филиала Томского национального исследовательского медицинского центра от доктора биологических наук, профессора, члена-корреспондента РАН Н. В. Чердынцевой; 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:

получены доказательства того, что эпигенетическая нестабильность является важным событием в лимфоогенезе;

установлено, что метилирование *MIR-129-2* и *MIR-203*, а также генов микроРНК семейства *mir-34* может являться независимой от мутаций в *TP53* причиной

снижения экспрессии микроРНК miR-34a, miR-34b, miR-34c, miR-129 и miR-203 в опухолевой ткани больных ДВККЛ;

определены опухоль-специфичность, высокая частота и сочетанность метилирования изученных генов микроРНК при ДВККЛ;

раскрыта перспективность работ, направленных на разработку таргетных подходов терапии, способствующих снятию гиперметилирования генов p53-чувствительных микроРНК;

изучено клиническое значение метилирования генов p53-чувствительных микроРНК при ДВККЛ, показан его дифференциально-диагностический потенциал между ДВККЛ и реактивными лимфаденопатиями, определено значение метилирования *MIR-34A* в стратификации пациентов на группы риска неэффективности стандартного лечения ДВККЛ по протоколу R-CHOP.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

использованы необходимые гистологические, иммуногистохимические, молекулярно-генетические, а также статистические методы исследований;

дополнены и расширены существующие представления о механизмах нарушения функционирования p53-сигнальной сети при ДВККЛ;

установлен сочетанный характер выявления aberrантного метилирования p53-чувствительных генов микроРНК при ДВККЛ, обуславливающий более агрессивное течение опухоли;

раскрыт потенциал дальнейших исследований, направленных на разработку стратегии лечения ДВККЛ, а именно: таргетных подходов снятия aberrантного метилирования генов p53-чувствительных микроРНК;

предложена модернизация диагностического алгоритма пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой.

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

полученные данные служат основой персонализации лечения и обеспечивают усовершенствование схем ведения больных ДВККЛ: у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой при выявлении метилирования гена *MIR-34A*,

независимо от мутационного статуса *TP53*, следует обсуждать возможность применения более агрессивных схем терапии первой линии;

доказан опухоль-специфичный характер метилирования изучаемых генов микроРНК. Определено значение метилирование генов микроРНК *MIR-203*, *MIR-129-2*, *MIR-34A* и *MIR-34B/C* в ткани увеличенных лимфоузлов в качестве дополнительного биомаркера для дифференциальной диагностики диффузной В-крупноклеточной лимфомы и реактивных изменений;

результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии Новосибирского государственного медицинского университета, практику лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики СО РАН; а также практику отделения гематологии Городского гематологического центра г. Новосибирска ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2»;

по результатам научно-исследовательской работы был создан биобанк ДНК опухолевой ткани, полученной от пациентов с диффузной В-клеточной лимфомой, который может быть использован для дальнейших исследований в лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук».

представлены практические рекомендации, реализация которых направлена на оптимизацию работы врача-гематолога.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

идея базируется на обобщении знаний ведущих зарубежных и отечественных исследователей по проблеме диффузной В-крупноклеточной лимфомы;

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 установлению частоты встречаемости метилированного статуса изучаемых генов микроРНК и aberrаций в гене *TP53* в поражённых лимфоузлах 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;

использовано сравнение результатов данных, полученных в собственном эксперименте, данных других авторов, полученных ранее при изучении диффузной В-крупноклеточной лимфомы;

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 Чуркина М. И. ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию.

На заседании 27 июня 2024 года диссертационный совет принял решение: за разработку теоретических положений, решение научной задачи, имеющей существенное значение для развития отечественной гематологии и генетики, присудить Чуркиной М. И. ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, из них 5 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 – 15, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.