

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.032.01 (Д 001.017.01),
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. БЛОХИНА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от «2» июня 2022г., № 13

О присуждении Палладиной Александре Дмитриевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук. Диссертация «Определение минимальной остаточной болезни при остром миелоидном лейкозе у детей» по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия принята к защите 17 марта 2022 года (протокол заседания №6) диссертационным советом 21.1.032.01 (Д 001.017.01), созданным на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России), 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, приказ о создании диссертационного совета Министерства науки и высшего образования Российской Федерации №105/нк от 11.04.2012 г., №561/нк от 03.06.2021 г.

Соискатель Палладина Александра Дмитриевна, «02» июля 1993 года рождения.

В 2016 году соискатель окончила государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва по специальности «Лечебное дело».

Работает врачом клинической лабораторной диагностики в лаборатории иммунологии гемопоза отдела клинико-лабораторной диагностики научно-исследовательского института (НИИ) клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Диссертация выполнена в лаборатории иммунологии гемопоза отдела клинико-лабораторной диагностики НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Научные руководители:

- доктор медицинских наук, профессор Тупицын Николай Николаевич, ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, отдел клинико-лабораторной диагностики, лаборатория иммунологии гемопоза, заведующий;

- доктор медицинских наук Попа Александр Валентинович, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, педиатрический факультет, кафедра пропедевтики детских болезней, профессор.

Официальные оппоненты:

Ковригин Алла Михайловна, доктор биологических наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение патологоанатомическое, заведующая;

Масчан Михаила Александровича, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный

медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва» Министерства здравоохранения Российской Федерации, институт молекулярной и экспериментальной медицины, директор

дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации в своем положительном отзыве, подписанном Рукавицыным Олегом Анатольевичем, доктором медицинских наук, профессором, начальником гематологического центра, указала, что диссертация является законченной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком научном и методическом уровнях, с использованием современных методик, в которой на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение научной задачи определения минимальной остаточной болезни при острых миелоидных лейкозах у детей. По своей актуальности, уровню и объему проведенных исследований, научной новизне полученных результатов и их практической значимости, способу решения поставленных задач, диссертационная работа Палладиной А.Д. соответствует всем требованиям п.п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013г. (с изменениями и дополнениями от 30 июля 2014 г. от 21 апреля и 2 августа 2016 г., 29 мая, 28 августа 2017 г., 1 октября 2018 г., 20 марта, 11 сентября 2021 года), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждение ученой степени кандидата медицинских по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Соискатель имеет 27 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 4 работы, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 4 работы.

В опубликованных работах проанализированы иммунологические данные пациентов с редким вариантом ОМЛ – острым мегакариобластным лейкозом и предложены принципы диагностики минимальной остаточной болезни при данном заболевании, оценена взаимосвязь иммунофенотипических параметров бластных клеток с вероятностью достижения ремиссии при ОМЛ у детей, рассмотрена диагностика редкого злокачественного новообразования миелоидной природы – опухоли из бластных плазмцитоподобных дендритических клеток.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах. Научные публикации написаны в соавторстве, при личном вкладе соискателя не менее 75%, объем научных изданий составляет 1,2 печатных листа. Статьи соискателя имеют научно-теоретический и научно-практический характер.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Валиев, Т.Т. Опухоль из бластных плазмцитоподобных дендритических клеток / Т.Т. Валиев, Г.З. Серегин, И.Н. Серебрякова, О.А. Чернышева, Н.А. Купрышина, **А.Д. Палладина**, Е.Н. Шолохова, Д.И. Чеботарев, Ж.В. Трацевская, С.Н. Михайлова, М.Б. Дорошенко, Н.Н. Тупицын, Б.В. Курдюков, А.В. Попа // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2019. – Т.18. – №4. – С.79–89.
2. **Палладина, А. Д.** Взаимосвязь иммунофенотипических особенностей бластных клеток с достижением ремиссии при остром миелоидном лейкозе у детей / А. Д. Палладина, А.В. Попа, В.Г. Никитаев, К.Л. Кондратчик, Н.А. Купрышина, И.Н. Серебрякова, Т.В. Шведова, О.А. Чернышева, М.А. Шервашидзе, Н. Н. Тупицын // Российский биотерапевтический журнал. – 2020. – Т.19. – №4. – С.45–53.
3. **Палладина, А.Д.** Диагностика и мониторинг минимальной остаточной

болезни при остром мегакариобластном лейкозе у детей / А.Д. Палладина, А.В. Попа, Т.Т. Валиев, В.Г. Никитаев, О.А. Чернышева, Н.А. Купрышина, И.Н. Серебрякова, Т.В. Шведова, К.Л. Кондратчик, Н.Н. Тупицын // Современная онкология. – 2021. – Т.23. – №1. – С.148–155.

4. Тупицын, Н.Н. Применение лазерной проточной цитометрии и световой микроскопии для оценки эффекта лечения острого мегакариобластного лейкоза / Н.Н. Тупицын, Т.В. Шведова, И.Н. Серебрякова, А.Д. Палладина, В.Г. Никитаев, А.Н. Проничев // Медицинская техника. – 2021. – №6. – С.10–12.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы из:

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв подписан Балдуевой Ириной Александровной, доктором медицинских наук, заведующей научным отделом онкоиммунологии. В отзыве указано, что диссертационная работа по актуальности, уровню и объему проведенных исследований, научной новизне и практической значимости полученных результатов является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение научной задачи определения минимальной остаточной болезни при острых миелодных лейкозах у детей методом многоцветной проточной цитометрии. Диссертационная работа соответствующей всем требованиям п.п.9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335, от 20 марта 2021 года №426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия;

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв подписан Петровым Семеном Венедиктовичем, доктором медицинских наук, профессором, профессором кафедры общей патологии. В отзыве указано, что диссертационная работа является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение научной задачи определения минимальной остаточной болезни при острых миелодных лейкозах у детей методом многоцветной проточной цитометрии. По своей актуальности, уровню и объему проведенных исследований, научной новизне полученных результатов и их практической значимости, диссертационная работа соответствует всем требованиям п.п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, (в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335, от 20 марта 2021 года №426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Отзывы целиком положительные, замечаний нет.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что Ковригина Алла Михайловна, доктор биологических наук, и Масчан Михаил Александрович, доктор медицинских наук, профессор, выбраны из числа компетентных в соответствующей отрасли науки ученых, являются экспертами по специальности диссертации, имеющих публикации в соответствующей сфере исследования и давших на это свое согласие.

Ведущая организация, федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, выбрана как центр,

широко известный своими достижениями в области клинической онкологии, способный определить научную и практическую ценность диссертации, и имеющий ученых, являющихся безусловными специалистами по теме защищаемой диссертации, что подтверждается наличием научных трудов по рассматриваемым в диссертации проблемам.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны принципы создания диагностических панелей для оценки минимальной остаточной болезни при острых миелоидных лейкозах;

предложен алгоритм диагностики минимальной остаточной болезни при опухоли из бластных плазмцитоподобных дендритных клеток на основе соотношения CD56-позитивных CD123+CD4+ клеток и CD56-негативных CD123+CD4+ клеток;

доказана взаимосвязь лимфоидно-ассоциированного антигена CD19 с вариантом острого миелоидного лейкоза M2 по ФАБ-классификации и с транслокацией 8;21;

введен в рутинную практику подход к определению минимальной остаточной болезни при острых миелоидных лейкозах у детей.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана взаимосвязь экспрессии CD19 на бластных клетках ОМЛ у детей с эффективностью терапии – достижением ремиссии;

применительно к проблематике диссертации результативно **использованы** современные статистические методы. Для статистической обработки результатов применяли программу «IBM SPSS Statistics 21». Оценка функции выживаемости пациентов проводилась с помощью метода Каплана-Мейера. Статистическая значимость различий кривых выживаемости проводилось методами лог-ранк, бреслоу, тарон-уоре;

изложены доказательства того, что наиболее частыми маркерами аберрантности при острых миелоидных лейкозах у детей являются лимфоидно-

ассоциированные антигены CD7, CD19, CD56;

раскрыты диагностические особенности и критерии определения минимальной остаточной болезни при редком варианте острого миелоидного лейкоза – остром мегакариобластном лейкозе;

изучены особенности диагностики минимальной остаточной болезни при различных вариантах острых миелоидных лейкозов у детей – миелобластных M0, M1, M2, миеломонобластных, мегакариобластных, а также при опухоли из бластных плазмцитоподобных дендритных клеток;

проведена модернизация подходов к оценке минимальной остаточной болезни при опухоли из бластных плазмцитоподобных дендритных клеток.

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

разработаны и внедрены принципы определения минимальной остаточной болезни при острых миелоидных лейкозах у детей, основанные на подробном иммунофенотипировании злокачественных бластных клеток при диагностике заболевания, что используется при иммунологической оценке эффекта проведенного лечения в лаборатории иммунологии гемопоэза отдела клинико-лабораторной диагностики НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

определена необходимость подробной оценки миелоидных, моноцитарных, эритроидных, мегакариоцитарных и лимфоидно-ассоциированных антигенов на бластных клетках при диагностике для достоверного выявления остаточных опухолевых клеток при определении минимальной остаточной болезни;

создан теоретически обоснованный подход для последовательной морфоцитохимической и иммунофенотипической диагностики острого лейкоза и вариантов M0-M7, а также абберантности в пределах каждого из них для последующей эффективной диагностики минимальной остаточной болезни;

представлены предложения по дальнейшему совершенствованию

диагностики минимальной остаточной болезни при острых мегакариобластных лейкозах и опухоли из бластных плазмцитоподобных дендритных клеток.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты получены на сертифицированном оборудовании с использованием специфических моноклональных антител к антигенам клеток различных линий и стадий гемопоэза;

теория построена на известных фактах об изменении антигенного состава гемопоэтических клеток в ходе дифференцировки;

идея базируется на данных восьмицветной проточной цитометрии с применением специфических моноклональных антител для установления вариантов острого миелоидного лейкоза и последующего мониторинга минимальной остаточной болезни;

использованы современные подходы к установлению линейной принадлежности и стадии дифференцировки бластных клеток для последующего мониторинга минимальной остаточной болезни;

установлено совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике;

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации методом восьмицветной проточной цитометрии со специфическими антителами к антигенам различных линий и стадий созревания гемопоэтических клеток.

Личный вклад соискателя состоит в самостоятельном проведении анализа отечественной и зарубежной литературы, посвященной изучаемой в представленной работе проблеме. Автор лично принимал участие в диагностике острых лейкозов и оценке минимальной остаточной болезни. Автором выполнен анализ динамики клиренса опухолевых клеток у пациента с опухолью из бластных плазмцитоподобных дендритных клеток, произведен сбор данных на основе медицинской документации, определены факторы для создания базы данных, сформированы электронные таблицы для проведения статистического

анализа. Автором проведена статистическая обработка и интерпретация данных, полученных в результате исследования, оформлена диссертационная работа и сформулированы выводы.

Соискатель Палладина Александра Дмитриевна ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию.

На заседании «02» июня 2022 года диссертационный совет принял решение: за решение важной научной задачи – определения минимальной остаточной болезни при острых миелоидных лейкозах у детей методом многоцветной проточной цитометрии, имеющей существенное значение для онкологии, присудить Палладиной Александре Дмитриевне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 10 докторов наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия «медицинские науки», участвовавших в заседании, из 25 человек, входящих в состав совета, проголосовали за – 17, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председательствующий
диссертационного совета,
д.б.н., профессор

Красильников Михаил Александрович

Ученый секретарь
диссертационного совета,
д.м.н., профессор

02 июня 2022 г.



Кадагидзе Заира Григорьевна