

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.032.01, 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 «16» мая 2024 г., №12

О присуждении Шервашидзе Мери Алексеевне, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Клиническое и прогностическое значение определения минимальной остаточной болезни у детей с В-линейным острым лимфобластным лейкозом» по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия принята к защите 1 февраля 2024 года (протокол заседания № 1) диссертационным советом 21.1.032.01, созданным на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. 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 Шервашидзе Мери Алексеевна, «22» октября 1985 года рождения.

В 2010 году соискатель окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский

государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по специальности «Педиатрия».

В 2015 году соискатель окончила аспирантуру на базе ФГБУ «Российский онкологический научный центр онкологии имени Н.Н. Блохина» РАМН (в настоящее время ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России).

Работает в должности научного сотрудника отделения детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) №1 НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Диссертация выполнена в отделении детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) №1 НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 36/2023 выдана 21 ноября 2023 года ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

**Научный руководитель** - доктор медицинских наук Валиев Тимур Теймуразович, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова, отделение детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) №1, заведующий отделением.

**Официальные оппоненты:**

Капланов Камиль Даниялович, доктор медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы, гематологическое отделение №11, заведующий отделением;

Паина Олеся Владимировна, кандидат медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет

имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, клиника «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой», отделение трансплантации костного мозга для детей №1, заведующий отделением

дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, в своем положительном отзыве, подписанном Алешиной Ольгой Александровной, кандидат медицинских наук, отделение гематологии и химиотерапии острых лейкозов и лимфом, заведующий отделением, и заверенном Паровичниковой Еленой Николаевной, доктор медицинских наук, генеральный директор, указала, что диссертационная работа Шервашидзе М.А. является законченным самостоятельным научным трудом, в котором на основании проведенных автором исследований решена важная задача для развития онкологии – определена эффективность лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL-IC BFM 2009, в котором ключевая роль в оценке ответа на лечение отведена минимальной остаточной болезни. Диссертация соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013г. (в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 №335, от 20.08.2016 №748, от 29.05.2017 №650, от 28.08.2017 №1024, от 01.10.2018 №1168, от 20.03.2021 №426, от 11.09.2021 №1539, от 26.09.2022 №1690, от 26.01.2023 №101, от 26.10.2023 №1786, с изм., внесенными Постановлением Правительства РФ от 26.05.2020 №751), а ее автор Шервашидзе Мери Алексеевна заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки).

Соискатель имеет 14 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 14 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 13 работ.

В опубликованных работах отражены подходы к диагностике и терапии острого лейкоза у детей, указана роль минимальной остаточной болезни в формировании групп риска и определении стратегии терапии. Также продемонстрированы разные подходы к определению минимальной остаточной болезни на протяжении всего лечения.

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 5,25 печатных листов. Статьи соискателя имеют научно-теоретический и научно-практический характер.

**Наиболее значимые работы по теме диссертации:**

1. Алескерова, Г.А. Результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL IC-BFM 2002 дискуссионный клуб / Г.А. Алескерова, М.А. Шервашидзе, А.В. Попа, Т.Т. Валиев, Б.В. Курдюков, Н.А. Батманова, Г.Л. Менткевич // Онкопедиатрия. – 2016. – Т.3, №4. – С. 302–308.

2. Безнос, О.А. Подходы к оценке минимальной остаточной болезни при В-линейных острых лимфобластных лейкозах в условиях таргетной терапии / О.А. Безнос, Л.Ю. Гривцова, А.В. Попа, М.А. Шервашидзе, И.Н. Серебрякова // Российский биотерапевтический журнал. — 2017. — Т.16, №4. — С. 18–24.

3. Безнос, О.А. Определение минимальной остаточной болезни при В-линейных острых лимфобластных лейкозах с использованием подходов EuroFlow / О.А. Безнос, Л.Ю. Гривцова, А.В. Попа, Н.Н. Тупицын, М.А. Шервашидзе // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. — 2017. — Т.10, №2. — С. 158–168.

4. Батманова, Н.А. Бортезомиб в программной терапии рецидивов и рефрактерных форм острого лимфобластного лейкоза у детей / Н.А. Батманова,

М.А. Шервашидзе, А.В. Попа // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. — 2017. — Т.10, №3. — С. 381–389.

5. Шервашидзе, М.А. Современные иммунологические критерии стратификации групп риска острого лимфобластного лейкоза из предшественников В-клеток у детей / М.А. Шервашидзе, Т.Т. Валиев, Н.А. Батманова, Н.Н. Тупицын, И.Н. Серебрякова. // Современная онкология. — 2019. — Т.21, №4. — С. 22–26.

6. Чернышева, О.А. Иммунологические особенности в-линейных предшественников на 15-й день терапии острого лимфобластного лейкоза у детей. Сопоставление протоколов оценки минимальной остаточной болезни и собственные результаты / О.А. Чернышева, И.Н. Серебрякова, Н.А. Купрышина, Е.Н. Шолохова, М.А. Шервашидзе, Б.В. Курдюков, А.В. Попа, Н.Н. Тупицын // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. — 2020. — Т.19, №1. — С. 58–67.

7. Шервашидзе, М.А. Перспективы оценки минимальной остаточной болезни в постиндукционном периоде при В-линейном остром лимфобластном лейкозе у детей / М.А. Шервашидзе, Т.Т. Валиев, Н.Н. Тупицын // Российский журнал детской гематологии и онкологии. — 2020. — Т.7, №2. — С. 15–22.

8. Немировченко, В.С. Результаты лечения острого миелоидного лейкоза у детей с включением эпигенетических препаратов / В.С. Немировченко, М.А. Шервашидзе, Т.Т. Валиев, К.Л. Кондратчик // Онкогематология. — 2020. — Т.15, №2. — С. 19–28.

9. 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.

10. Шервашидзе, М.А. Совершенствование программ терапии острого лимфобластного лейкоза у детей: акцент на минимальную остаточную болезнь / М.А. Шервашидзе, Т.Т. Валиев // Онкогематология. — 2020. — Т.15, №3. — С. 12–26.

11. Валиев, Т.Т. Лечение острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL IC-BFM 2002: результаты мультицентрового ретроспективного исследования / Т.Т. Валиев, М.А. Шервашидзе, И.В. Осипова, Т.И. Бурлуцкая, Н.А. Попова, Н.С. Осмульская, Г.А. Алескерова, С.Л. Сабанцев, З.С. Гордеева, Н.А. Батманова, М.Р. Тренина, Д.В. Бирлюкова, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева // Российский журнал детской гематологии и онкологии. — 2021. — Т.8, №3. — С. 59–70.

12. Валиев, Т.Т. Острый лимфобластный лейкоз у детей: мультицентровое исследование протокола ALL IC-BFM 2002 / Т.Т. Валиев, М.А. Шервашидзе, И.В. Осипова, Т.И. Бурлуцкая, Н.А. Попова, Н.С. Осмульская, Г.А. Алескерова, С.Л. Сабанцев, З.С. Гордеева, В.Ю. Смирнов, О.А. Побережная, С.Н. Юлдашева, И.А. Бабич, В.Т. Гусейнов, С.Н. Джалилова, Ю.С. Коркина, Н.А. Батманова, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева // Российский журнал детской гематологии и онкологии. — 2022. — Т.9, №3. — С. 32–41.

13. Валиев, Т.Т. Оценка токсичности терапии острого лимфобластного лейкоза по протоколу ALL IC-BFM 2002 / Т.Т. Валиев, М.А. Шервашидзе, Т.С. Бельшева // Онкогематология. — 2022. — Т.17, № 3. — С. 137–159.

**На диссертацию и автореферат поступили отзывы из:**

Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва. Отзыв подписан Брониным Глебом Олеговичем, кандидатом медицинских наук, доцентом, заведующим отделением



трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток. В отзыве указано, что диссертационная работа Шервашидзе М.А. может считаться законченным научно-квалификационным трудом. В диссертационной работе решена задача, имеющая важное значение для детской онкологии: улучшение выживаемости больных В-линейным острым лимфобластным лейкозом. Таким образом, Шеваршидзе М.А. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, её диссертационная работа полностью соответствует п. 9, п. 10, п. 11, п. 13 и п. 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (с изменениями и дополнениями постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024, от 01 октября 2018 г. № 1168, от 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 г. №1539).

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. Отзыв подписан Литвиновым Дмитрием Витальевичем, доктором медицинских наук, главным врачом, заведующим отделением гематологии/онкологии старшего возраста и нейроонкологии, доцентом кафедры гематологии и клеточных технологий. В отзыве указано, что диссертационная работа Шеваршидзе М.А. может считаться законченным научно-квалификационным трудом. Шеваршидзе М.А. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, так как её диссертационная работа полностью соответствует п. 9, п. 10, п. 11, п. 13 и п. 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (со всеми изменениями и дополнениями).

**Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что Капланов Камиль Даниялович доктор медицинских наук, и Паина Олеся Владимировна, кандидат медицинских наук, выбраны из числа глубоко компетентных в области терапии острых лейкозов ученых, являющихся экспертами по специальности диссертации, имеющих публикации в соответствующей сфере исследования и давших на это свое согласие.**

Ведущая организация, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, выбрана как центр, широко известный своими достижениями в области клинической гематологии, способный определить научную и практическую ценность диссертации, и имеющий ученых, являющихся безусловными специалистами по теме диагностики и терапии лимфобластных лейкозов, что подтверждается наличием научных трудов по рассматриваемым в диссертации проблемам.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

**разработана** новая научная концепция, позволившая повысить точность оценки эффективности терапии детей с В-линейным острым лимфобластным лейкозом;

**предложено** использование параметра минимальной остаточной болезни в качестве стратифицирующего критерия при остром лимфобластном лейкозе;

**доказано** улучшение показателей выживаемости пациентов с В-линейным острым лимфобластным лейкозом при использовании минимальной остаточной болезни как ведущего критерия ответа на лечение;

**введены** новые критерии полноты ремиссии и определены ключевые точки их оценки при проведении программной полихимиотерапии В-линейного острого лимфобластного лейкоза у детей.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**



**доказано**, что оценка значения минимальной остаточной болезни в динамике (на 15 и 33 дни терапии), наряду с инициальными клиническими и молекулярно-биологическими характеристиками опухоли позволяет наиболее полно и объективно оценивать ответ на проводимое лечение и своевременно проводить динамическую рестратификацию больных на прогностические группы риска. Также установлено, что персистенция минимальной остаточной болезни на постиндукционном этапе терапии коррелирует с вероятностью развития рецидива В-линейного острого лимфобластного лейкоза;

применительно к проблематике диссертации результативно **использован** весь объем существующих стандартных методов исследования, в том числе современные подходы к статистической обработке данных, соответствующих поставленной цели и задачам;

**изложены** достоверные положения, свидетельствующие о необходимости сопоставления цитологических и иммунофенотипических критериев полноты ремиссии при В-линейном остром лимфобластном лейкозе;

**раскрыто** существенное значение научно-практического использования мультифакторного подхода к разработке критериев прогноза у больных с В-линейным острым лимфобластным лейкозом;

**изучена** роль позднего ответа на терапию и важность этого фактора для последующей модификации программного лечения;

**проведена модернизация** традиционных подходов к терапии В-линейного острого лимфобластного лейкоза у детей с использованием высокочувствительных методов детекции остаточной популяции лейкемических клеток.

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

**разработаны** практические рекомендации по комплексной морфо-иммунологической диагностике В-линейного острого лимфобластного лейкоза с учетом современных возможностей методов проточной цитометрии; **внедрены** в

клиническую практику НИИ детской онкологии и гематологии имени академика Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России алгоритмы оценки минимальной остаточной болезни и современные терапевтические подходы терапии острого лимфобластного лейкоза;

**определены** перспективы исследования остаточной популяции лейкемических клеток на пост индукционном этапе терапии, что позволит в дальнейшем дополнить существующие критерии прогностических групп риска данными о минимальной остаточной болезни на 78 день программного лечения и модифицировать терапию с целью достижения более высоких результатов;

**создан** комплексный клинико-иммунологический алгоритм оценки полноты ремиссии при В-линейном остром лимфобластном лейкозе, центральное место в котором занимает уровень минимальной остаточной болезни на 15, 33,78 дни индукции ремиссии по протоколу ALL-IC BFM 2009;

**представлены** предложения по дальнейшему совершенствованию подходов к риск-адаптированной терапии В-линейных острых лимфобластных лейкозов

#### **Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

**теория** базируется на подробном критическом анализе литературных данных, посвященных факторам прогноза и дифференцированной терапии острого лимфобластного лейкоза у детей и взрослых. Представленное в диссертационной работе теоретическое обоснование научной гипотезы согласуется с опубликованными экспериментальными и клиническими данными по теме диссертации;

**идея базируется** на анализе прогностического значения клинических и иммунофенотипических параметров В-линейного острого лимфобластного лейкоза и их динамики на фоне проводимого программного химиотерапевтического лечения;

**использованы** высокотехнологичные методы комплексной диагностики острых лейкозов и оценки ответа на проводимое лечение, результаты которых анализировались в сравнении с данными литературы и собственным опытом в

рамках ретро- и проспективного исследования;

**установлено**, что применение иммунофенотипической оценки минимальной остаточной болезни способствует своевременной рестратификации больных В-линейным острым лимфобластным лейкозом и выбору оптимальной по эффективности ветви протокола лечения;

**использованы** современные методики статистического анализа полученных данных. Клинико-лабораторные характеристики включенных в исследование пациентов, были формализованы с помощью специально разработанной базы данных. Статистический анализ проводился с использованием пакета компьютерных программ SPSS 21.0 for Windows.

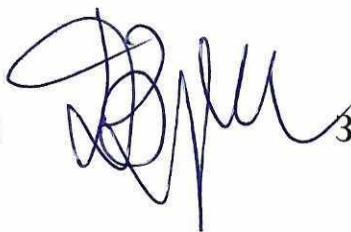
**Личный вклад соискателя состоит** в участии во всех этапах процесса разработки темы исследования, сбора, анализа и интерпретации научных данных. Автор с 2010 года лично принимал участие в проведении терапии пациентам, включенным в исследовательскую программу. Непосредственное участие автора в апробации диссертационной работы и представлении основных положений диссертации на всероссийских и международных профильных научных конференциях. Также автором выполнена подготовка основных публикаций по выполненной работе, 13 из которых опубликованы в журналах ВАК Минобрнауки России.

Соискатель Шервашидзе Мери Алексеевна ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию.

На заседании «16» мая 2024 года диссертационный совет принял решение: за решение важной научной задачи в клинической онкологии – разработка и внедрение в клиническую практику высокоточных методов оценки полноты ремиссии на основании анализа уровня минимальной остаточной болезни у детей с В-линейным острым лимфобластным лейкозом, что имеет важное значение для детской онкологии и позволяет улучшить показатели выживаемости при остром лимфобластном лейкозе присудить Шервашидзе М.А. ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 11 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.м.н., профессор, член-корреспондент РАН



Заридзе Д.Г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
д.м.н., профессор  
16 мая 2024 г.



Кадагидзе З.Г.