

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 «25» июня 2026 г., № 63

О присуждении Дубининой Юлии Николаевне, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Биохимические маркеры воспаления в ранней диагностике инфекционных осложнений после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в онкогематологии» по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия принята к защите «22» апреля 2026 года (протокол заседания №39 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 от 11.04.2012 г. №105/нк (с изменениями от 07.11.2019 г. №1072/нк, от 03.06.2021 г. №561/нк, от 25.05.2022 г. №522/нк, от 19.05.2025 г. №421/нк, от 20.01.2026 г. №5/нк).

Соискатель Дубинина Юлия Николаевна, «19» июля 1990 года рождения.

В 2013 году соискатель окончила государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени

Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Лечебное дело».

В 2019 году соискатель окончила аспирантуру на базе Института усовершенствования врачей Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Работает в должности врача-онколога, врача-гематолога АО «К+31».

Диссертация выполнена на кафедре гематологии и клеточной терапии Института усовершенствования врачей Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Экзамены кандидатского минимума сданы по дисциплинам: онкология, лучевая терапия «10» ноября 2023 г., иностранный язык (английский) «11» ноября 2019 г., история и философия науки «11» марта 2019 г., гематология и переливание крови «19» октября 2023 г. Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 16/23 выдана 20.01.2025 г. Федеральным государственным бюджетным учреждением «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель - доктор медицинских наук, профессор Саржевский Владислав Олегович, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель главного врача по онкологии, врач-онколог (главный специалист).

Официальные оппоненты:

Митина Татьяна Алексеевна - доктор медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», отделение клинической гематологии и иммунотерапии, руководитель;

Семочкин Сергей Вячеславович - доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Московский научный исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена, отдел лекарственного лечения опухолей, группа высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга, заведующий

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, г. Москва, в своем положительном отзыве, подписанном Рукавицыным Олегом Анатольевичем, доктором медицинских наук, гематологический центр, начальник, и утвержденном Чернецовым Владимиром Александровичем, доктором медицинских наук, Врио начальника, указала, что диссертационная работа Дубининой Юлии Николаевны на тему «Биохимические маркеры воспаления в ранней диагностике инфекционных осложнений после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в онкогематологии» является завершенной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – определение диагностического и прогностического значения современных биомаркеров воспаления для улучшения диагностики и мониторинга инфекционных осложнений у пациентов после высокодозной химиотерапии с ауто-ТГСК.

По своей актуальности, методическому уровню, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа полностью соответствует всем требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, установленным п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции), а ее

автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Соискатель имеет 15 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 2 работы, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 2 работы.

В опубликованных работах отражено, что мониторинг биомаркеров воспаления, особенно прокальцитонина и пресепсина у пациентов с онкогематологическими заболеваниями после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, помогает прогнозировать инфекционные осложнения и оптимизировать антибактериальную терапию.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах. Научные публикации по теме диссертации написаны в соавторстве, при личном вкладе соискателя не менее 80%, объем научных изданий составляет 1,2 печатных листов. Статьи соискателя имеют научно-теоретический и научно-практический характер.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Применение биомаркеров воспаления для прогноза инфекционных осложнений после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / Ю. Н. Дубинина, В. О. Саржевский, В. Я. Мельниченко, Н. Е. Мочкин // Онкогематология. – 2025. – Т.20. – №3. – С. 104–119.

2. Биомаркеры воспаления как предикторы инфекционных осложнений у пациентов с лимфомами после трансплантации / Ю. Н. Дубинина, В. О. Саржевский, В. Я. Мельниченко [и др.] // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2025. – Т.11. – №3. – С. 289–301.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы из:

Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы, г. Москва. Отзыв подписан Каплановым Камилем Данияловичем, доктором медицинских наук,

заведующим гематологическим отделением №11. В отзыве указано, что диссертационная работа Дубининой Юлии Николаевны на тему «Биохимические маркеры воспаления в ранней диагностике инфекционных осложнений после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в онкогематологии» является завершенной самостоятельной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научно-практической задачи, имеющей существенное значение для гематологии и онкологии и соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. в актуальной редакции, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия;

Клинической больницы №1 МЕДСИ, Московская область, г.о. Красногорск. Отзыв подписан Федоровым Алексеем Борисовичем, кандидатом медицинских наук, заведующим отделением гематологии и химиотерапии. В отзыве указано, что диссертационная работа Дубининой Юлии Николаевны «Биохимические маркеры воспаления в ранней диагностике инфекционных осложнений после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в онкогематологии» является законченным, научно-квалификационным исследованием, имеющим важное теоретическое и практическое значение для онкологии и гематологии. По своей актуальности, научной новизне и практической значимости она полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. в актуальной редакции, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Автор диссертации, Дубинина Юлия Николаевна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что Митина Татьяна Алексеевна, доктор медицинских наук, и Семочкин Сергей Вячеславович, доктор медицинских наук, выбраны из числа компетентных в соответствующей отрасли науки ученых, являющихся 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 и гематологии, 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:

разработана научная концепция дифференцированного применения биохимических маркеров воспаления (С-реактивного белка, прокальцитонина, пресепсина) для ранней диагностики инфекционных осложнений и оценки эффективности эмпирической антибактериальной терапии у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, находящихся в состоянии агранулоцитоза после высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток;

предложена методика проспективного мониторинга биохимических маркеров воспаления (биомаркеров) в ключевые временные точки после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток и в динамике после развития лихорадки;

доказана перспективность применения прокальцитонина на третий день

после инфузии гемопоэтических стволовых клеток, мониторинга пресепсина для оценки эффективности антибактериальной терапии;

введены в научный и клинический контекст данные о динамике пресепсина у пациентов с агранулоцитозом, предложены новые подходы к интерпретации изменений концентраций биомаркеров в раннем посттрансплантационном периоде, определены новые временные нормативы и пороговые значения для практического применения биомаркеров в онкогематологии;

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны положения, вносящие вклад в расширение представлений о различиях кинетики биомаркеров воспаления в ответ на инфекционный стимул в условиях нейтропении, что расширяет границы применимости существующих теорий острофазного ответа; положения, вносящие вклад в расширение представлений о механизмах синтеза и секреции пресепсина в условиях дефицита клеток-продуцентов;

применительно к проблематике диссертации результативно **использован** комплекс высокотехнологичных лабораторных методов, а также современные статистические методы обработки данных, что позволило получить обладающие научной новизной результаты о прогностической ценности биомаркеров в когорте больных после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток;

изложены аргументированные доказательства преимущества прокальцитонина как наиболее специфичного раннего предиктора развития фебрильной нейтропении, достигающего максимальной дискриминационной способности на третий день после инфузии стволовых клеток; этапы и тенденции изменения С-реактивного белка в группе контроля, демонстрирующие его неспецифический подъем на фоне приживления трансплантата;

раскрыты преимущества применения комбинации биомаркеров воспаления в диагностике инфекционных осложнений в раннем посттрансплантационном

периоде;

изучены причинно-следственные связи между временем измерения биомаркеров и их предиктивной способностью; генезис парадоксального повышения прокальцитонина на Д+1 после инфузии стволовых клеток, предположительно связанного с кондиционированием и инфузией;

проведена модернизация существующих алгоритмов лабораторного мониторинга инфекционных осложнений у пациентов после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток: предложен дифференцированный подход к измерению маркеров в определенные точки после инфузии стволовых клеток. Усовершенствован алгоритм применения пресепсина, обеспечивающий возможность его применения в качестве инструмента для принятия решения о своевременной коррекции антибактериальной терапии, что создает предпосылки для реализации стратегии «стоп-терапии» в дальнейших исследованиях.

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

разработаны и внедрены в клиническую практику отделения гематологии и химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России алгоритмы мониторинга биохимических маркеров воспаления (С-реактивного белка, прокальцитонина и пресепсина) у пациентов с онкогематологическими заболеваниями после высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. Внедрена методика определения концентрации прокальцитонина и пресепсина в стандартные и дополнительные точки после инфузии стволовых клеток, что позволило оптимизировать диагностический поиск и своевременно корректировать эмпирическую антибактериальную терапию;

определены перспективы практического использования биомаркеров в клинической практике: установлено, что наиболее специфичным предиктором развития фебрильной нейтропении является прокальцитонин, измеренный на Д+3 после трансплантации, что позволяет стратифицировать пациентов по риску инфекционных осложнений до появления клинической симптоматики. Пределы применения всех трех маркеров в дифференциальной диагностике бактериемии ввиду отсутствия значимых различий между группами пациентов со стерильными посевами и подтвержденной инфекцией кровотока;

созданы система практических рекомендаций по лабораторному мониторингу инфекционных осложнений у пациентов после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; определены регламентированные пороговые значения прокальцитонина, превышение которых требует увеличения частоты мониторинга биомаркера и проведения расширенного диагностического поиска; алгоритм оценки эффективности эмпирической антибактериальной терапии по динамике пресепсина;

представлены методические предложения по дальнейшему совершенствованию диагностики инфекционных осложнений в онкогематологии.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

теория исследования основана на систематическом обобщении существующих литературных данных и представляет собой закономерное продолжение ранее выполненных научных работ;

идея базируется на анализе современной клинической практики ведения пациентов с фебрильной нейтропенией после высокодозной химиотерапии, обобщении передового опыта, отраженного в международных рекомендациях, опирается на критический анализ существующих ограничений применения биомаркеров у иммунокомпрометированных больных и направлено на решение актуальной проблемы ранней диагностики инфекционных осложнений в условиях агранулоцитоза;

использованы сравнение авторских данных с результатами, полученными ранее по рассматриваемой тематике в ведущих российских и зарубежных научных центрах. Зафиксированные в работе особенности поведения биомаркеров воспаления у пациентов после ауто-ТГСК укладываются в контекст предшествующих исследований. Полученные в диссертации данные о высокой специфичности прокальцитонина и его независимой ассоциации с риском фебрильной нейтропении согласуются с выводами о диагностической ценности ПКТ, а также практически совпадают со значениями специфичности, зафиксированными для реципиентов ТГСК (Stoma et al. (2017)). Выявленная автором кинетика пресепсина при эффективной терапии соответствует наблюдениям Ebisawa et al. (2018) и Koh et al. (2016). Динамика С-реактивного белка с неспецифическим подъёмом на фоне приживления трансплантата при отсутствии инфекции подтверждает ограничения маркера, описанные Shimony et al. (2020) и Verlinden et al. (2017). Проведенное сравнение в целом демонстрирует высокую степень согласованности выявленных тенденций с мировыми данными и подтверждает достоверность полученных результатов;

установлено качественное совпадение авторских результатов с данными проанализированной литературы, специфичность прокальцитонина и его представление как наиболее эффективного биомаркера инфекционных осложнений, отсутствие значимой корреляции между уровнем лейкоцитов и концентрацией пресепсина, что согласуется с гипотезой о роли тканевых макрофагов в поддержании уровня данного биомаркера;

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации с применением статистической обработки данных с применением программного обеспечения. В работе применялись прикладные программы Microsoft Windows (Microsoft Excel, Microsoft Office 2013), STATISTICA 10 for Windows и R 4.4.0 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия);

Личный вклад соискателя состоит в: сборе материала, анализе, обобщении и научном обосновании полученных результатов, непосредственном участии на всех этапах исследования. Автором самостоятельно был разработан дизайн исследования, определены цель и задачи исследования, сформулированы выводы, подготовлены публикации результатов, написаны статьи для публикации, а также непосредственное участие в лечении пациентов.

Диссертационная работа является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием, в котором решена важная задача для развития онкологии, что открывает возможность своевременной коррекции лечения, потенциального сокращения длительности антибиотикотерапии без ущерба для безопасности и, как следствие, снижения риска септических осложнений, летальности и формирования антибиотикорезистентности.

Диссертация Дубининой Юлии Николаевны посвящена актуальной теме, имеет важное научно-практическое значение и соответствует всем требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335, от 20 марта 2021 г. №426, от 11 сентября 2021 г. №1539, от 26 октября 2023 г. №1786, от 25 января 2024 г. №62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

На заседании «25» июня 2026 года диссертационный совет принял решение: за решение научной задачи - определение диагностического и прогностического значения биохимических маркеров воспаления в диагностике инфекционных осложнений у пациентов с онкогематологическими заболеваниями при проведении высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, имеющей значение для развития онкологии, присудить Дубининой Ю.Н. 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.б.н., профессор

Красильников М.А.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
д.м.н.



Гордеев С.С.

«25» июня 2026 г.