

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО
«Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский
университет имени акад. И.П. Павлова»

Министерства здравоохранения
Российской Федерации

доктор медицинских наук, профессор



А. Кулагин А.Д. Кулагин

«18» *ноября* 2025 года

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы Лебедевой Светланы Александровны на тему: «Острый миелоидный лейкоз с перестройками гена *KMT2A* у детей: прогностическое значение молекулярно-генетической характеристики и мониторинг минимальной остаточной болезни», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.28. Гематология и переливание крови и 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика.

Актуальность темы диссертационной работы

Представленная диссертационная работа Лебедевой Светланы Александровны посвящена актуальной теме – изучению прогностического значения молекулярно-генетических особенностей острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) с перестройками гена *KMT2A* у детей. Перестройки гена *KMT2A* являются одним из наиболее частых генетических событий при ОМЛ у детей – частота встречаемости составляет 20-25%. Имеющиеся на сегодняшний день литературные данные о влиянии характера перестройки гена *KMT2A* на прогноз общей и бессобытийной выживаемости у детей с

ОМЛ противоречивы, при этом большинство работ, посвященных данной теме, ранее включали в себя малое количество пациентов с ОМЛ и не включали в себя пациентов в возрасте старше 24 месяцев. В связи с этим существует необходимость всестороннего исследования прогностической значимости характера перестройки гена *KMT2A*, включая локализацию ТР гена *KMT2A* и природу гена-партнера, на прогноз общей и бессобытийной выживаемости у детей с ОМЛ.

Кроме того, на сегодняшний день не существует единых рекомендаций по методам определения перестроек гена *KMT2A* как при первичной диагностике острого лейкоза, так и при мониторинге минимальной остаточной болезни (МОБ).

Все вышесказанное обосновывает актуальность данной диссертационной работы, а ее результаты представляют научный и практический интерес.

Новизна исследования, достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автор провел исследование на крупной выборке пациентов ($n=296$) детского возраста с *KMT2A*-позитивным ОМЛ. Для оценки влияния характера перестройки гена *KMT2A* на показатели общей и бессобытийной выживаемости у детей с ОМЛ из общей группы было отобрано 116 пациентов, получавших специфическую терапию согласно протоколу ОМЛ-MRD-2018. В данной работе впервые было проанализировано прогностическое значение природы гена-партнера и локализации точки разрыва гена *KMT2A* на такой крупной выборке пациентов детского возраста с ОМЛ. В ходе работы было продемонстрировано отсутствие достоверной взаимосвязи между природой гена-партнера и локализацией точки разрыва в гене *KMT2A* у детей с ОМЛ. Автором было показано, что характер перестройки гена *KMT2A* не оказывает достоверного влияния на прогноз выживаемости у данной группы пациентов. Кроме того, в ходе работы было выполнено сравнение двух молекулярно-генетических методов мониторинга МОБ у детей с *KMT2A*-

позитивным ОМЛ: моноплексной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) и мультиплексной ОТ-ПЦР. Согласно результатам проведенного исследования моноплексная ОТ-ПЦР является более чувствительным методом определения *KMT2A*-химерных транскриптов. С учетом полученных результатов, автором был разработан подробный алгоритм определения перестроек гена *KMT2A* и мониторинга МОБ у детей с ОМЛ с использованием молекулярно-генетических методов.

Диссертационная работа Лебедевой С.А. характеризуется актуальностью и логичностью изложения материала, научной новизной полученных результатов. В работе были подробно описаны методы детекции перестроек гена *KMT2A*, а также режимы химиотерапии, которые применялись для лечения пациентов в рамках протокола ОМЛ-MRD-2018, дизайн исследования, а также выбранные статистические методы. Выводы аргументированы, логично вытекают из полученных результатов и соответствуют поставленным задачам.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальностей

Область диссертационного исследования соответствует п. 4, п. 6 паспорта научной специальности 3.1.28 — гематология и переливание крови и п. 3, п. 11 паспорта научной специальности 3.3.8 — клиническая лабораторная диагностика.

Практическая значимость полученных результатов

Результаты исследования Лебедевой Светланы Александровны вносят вклад в усовершенствование подходов к диагностике и терапии детей с *KMT2A*-позитивным ОМЛ. Полученные результаты расширяют научные данные о молекулярно-генетической гетерогенности ОМЛ с перестройками гена *KMT2A* и ее влиянии на результаты терапии. Анализ влияния характера перестройки гена *KMT2A* на прогноз выживаемости у детей с ОМЛ продемонстрировал целесообразность стратификации данной группы пациентов в группу высокого

риска. Практическую ценность представляет разработанный алгоритм детекции перестроек гена *KMT2A*, который может быть использован как при первичной диагностике, так и при дальнейшем мониторинге МОБ с использованием молекулярно-генетических методов. Таким образом, предложенные рекомендации позволят улучшить подходы к диагностике и лечению детей с *KMT2A*-позитивным ОМЛ.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Разработанные автором практические рекомендации, основанные на статистически доказанных выводах диссертационной работы, позволяют улучшить результаты лечения детей с *KMT2A*-позитивным ОМЛ, а также оптимизировать молекулярно-генетическую диагностику для данной группы пациентов. Выполненная диссертационная работа доказывает, что перестройки гена *KMT2A* при ОМЛ у детей являются крайне гетерогенными, что обуславливает необходимость применения комплекса цитогенетических и молекулярно-генетических методов для их детекции. В связи с отсутствием достоверного влияния природы гена партнера и локализации точки разрыва в гене *KMT2A* на показатели выживаемости, всех пациентов детского возраста с *KMT2A*-позитивным ОМЛ следует стратифицировать в группу высокого риска. Основные положения и выводы диссертации используются в практике в клинических подразделениях ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева», Разработанный алгоритм детекции перестроек гена *KMT2A* используется в лаборатории цитогенетики и молекулярной генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа Лебедевой С.А. изложена на 135 страницах

машинописного текста, включает в себя 40 рисунков и 16 таблиц. Работа разделена на 4 главы. Первая глава включает введение, обзор литературы по теме диссертации, во второй главе представлена информация о материалах и методах исследования, третья глава содержит собственные результаты, четвертая глава содержит обсуждение полученных результатов, заключение, выводы и практические рекомендации, список использованной литературы. Библиографический указатель включает в себя 172 источника (11 — отечественные, 161 — иностранные). Основное содержание диссертации отражено в автореферате.

Во введении автор обосновывает актуальность выбранной темы диссертации, освещает степень ее разработанности, формирует цель и задачи. В обзоре литературы автором подробно представлены данные о структуре и функции белка *KMT2A*, спектре перестроек гена *KMT2A* и методах их определения. Проанализированы результаты сопоставимых работ, на основании которых сформированы основные проблемы и продемонстрирована необходимость их решения. В главе, посвящённой материалам и методам исследования, соискатель подробно описывает методологию диссертационной работы, критерии включения в исследование, режимы химиотерапии, которые применялись для лечения пациентов в рамках протокола ОМЛ-MRD-2018, а также использованные методы статического анализа. В главе, посвященной результатам исследования, автором представлена подробная характеристика спектра перестроек гена *KMT2A* в зависимости от возраста пациентов, проведен сравнительный анализ значений ОВ и БСВ в зависимости от природы гена-партнера и локализации точки разрыва в гене *KMT2A*. Выполнен анализ молекулярно-генетических методов мониторинга МОБ, а также описан алгоритм детекции перестроек гена *KMT2A*. В главе, посвященной обсуждению результатов, автор подводит итоги работы, проводит сравнение собственных результатов с литературными данными, обосновывает выводы и практические рекомендации. В заключении соискатель соотносит полученные результаты с поставленными задачами, подводит итоги проведенного исследования. Выводы

сформулированы четко, логично вытекают из результатов исследования.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 8 — полнотекстовые статьи. В журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов диссертаций, опубликовано 4 статьи, в зарубежных журналах, индексируемых Scopus, опубликовано 4 статьи.

Недостатки по содержанию и оформлению работы

Работа оценена положительно. К диссертации нет замечаний по поводу сформулированных целей и задач, выбранных методов и материалов исследования, полученных результатов, а также выводов автора. Автореферат составлен по общепринятой форме и в полной мере отражает основные положения диссертационной работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Лебедевой Светланы Александровны на тему: «Острый миелоидный лейкоз с перестройками гена *KMT2A* у детей: прогностическое значение молекулярно-генетической характеристики и мониторинг минимальной остаточной болезни», является научно-квалификационной работой, в которой соискателем продемонстрировано решение актуальной научно-практической проблемы, имеющей важное значение для гематологии, а именно усовершенствование подходов к диагностике и лечению детей с *KMT2A*-позитивным ОМЛ.

Таким образом, по своей актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, а также объему и уровню проведенного исследования диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», от 24.09.2013 г., № 842 (с изменениями от 16.10.2024г., № 1382) утвержденного Постановлением

Правительства Российской Федерации предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени, а ее автор Лебедева Светлана Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.28. Гематология и переливание крови и 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика.

Отзыв обсужден и одобрен на совместном заседании кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии имени профессора Б.В. Афанасьева и кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, протокол № 2025/11-19 от 12 ноября 2025 года.

Профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования имени профессора Б.В. Афанасьева ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России
д.м.н., профессор

Л.С. Зубаровская



Заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России
д.м.н., профессор

В.Л. Эмануэль

197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, тел. 8(812) 338-78-95, e-mail: info@lspbgnu.ru; https://www.lspbgnu.ru/ru/



В диссертационный совет 21.1.025.01
на базе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
(117997, Москва, ул. Саморы Машела, дом 1)

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

диссертационной работе Лебедевой Светланы Александровна на тему: «Острый миелоидный лейкоз с перестройками гена *kmt2a* у детей: прогностическое значение молекулярно-генетической характеристики и мониторинг минимальной остаточной болезни» представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.28 Гематология и переливание крови и 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика.

Полное наименование организации	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Сокращенное наименование организации	ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России
Местонахождение	197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8
Адрес эл. почты, телефон	info@ispbgmu.ru , 8(812)338-78-95, 338 6799
Фамилия Имя Отчество ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации	Багненко Сергей Федорович – ректор, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор
Фамилия Имя Отчество лица, утвердившего отзыв ведущей организации, ученая степень, звание	Кулагин Александр Дмитриевич - проректор по научной работе, доктор медицинских наук, профессор
Фамилия Имя Отчество, ученая степень, ученое звание сотрудника, составившего отзыв ведущей организации	Зубаровская Людмила Степановна - профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования, доктор медицинских наук, профессор Эмануэль Владимир Леонидович - заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, доктор медицинских наук, профессор
Список основных публикаций работников	1.Tsvetkova L.A., Paina O.V., Rakhmanova Z.Z., Kozhokar' P.V., Frolova A.S., Babenko E.V.,

ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых изданиях за последние 5 лет

Semenova E.V., Kulagin A.D., Zubarovskaya L.S. / Combined adoptive immunotherapy with Blinatumomab and donor lymphocyte infusions in children with relapsed/refractory B-ALL after allogeneic stem cells transplantation // Cellular Therapy and Transplantation, 2022, v/ 11, N2, p.31-38.

2. Паина О.В., Цветкова Л.А., Рахманова Ж.З., Кожокарь П.В., Фролова А.С., Осипова А.А., Екушов К.А., Добровольская Е.Д., Гиндина Т.Л., Бархатов И.М., Семенова Е.В., Кулагин А.Д., Зубаровская Л.С. /Иммунотерапия острого лимфобластного лейкоза у детей до года с применением блинатумомаба и инфузии донорских лимфоцитов после гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. //Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии. 2022, Том.11, № 4, с.32-38.

3. А.Н. Галимов, Е.Е. Лепик, А.В. Козлов, А.Г. Геворгян, И.В. Казанцев, Т.В. Юхта, В.В. Байков, А.Н. Швецов, И.Ю. Николаев, П.С. Толкунова, Н.Б. Михайлова, К.В. Лепик, Ю.А. Пунанов, А.Д. Кулагин, Л.С. Зубаровская/ Лечение рецидивирующей и рефрактерной анапластической крупноклеточной лимфомы, экспрессирующей киназу анапластической лимфомы: опыт одного Центра// Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2023 , Том 22, № 1 , 22–31.

4. О.В. Паина, Л.А. Цветкова, Ж.З. Рахманова, П.В. Кожокарь, А.А. Осипова, А.В. Евдокимов, О.С. Епифановская, Т.Л. Гиндина, И.М. Бархатов, Е.В. Семенова, А.Д. Кулагин, Л.С. Зубаровская / Инотузумаб озогамин в качестве “bridge”-терапии у детей с резистентным и рецидивирующим течением острого В-лимфобластного лейкоза перед аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток// Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024 | Vol. 23 | № 2 | 60–70 <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2024-23-2-60-70>. EDN: XXETQQ

5. Николай Н. Мамаев, Анна А. Осипова, Ульяна Д. Карпунина, Ильдар М. Бархатов, Айрат М.

- Садыков, Олеся В. Паина, Татьяна А. Быкова, Татьяна Л. Гиндина, Людмила С. Зубаровская/ Первый опыт изучения фракции ВААЛС-экспрессирующих стволовых клеток у больных ювенильным миеломоноцитарным лейкозом, леченных ТГСК// Cellular Therapy and Transplantation (СТТ). Vol. 13, No. 2, 2024, стр. 32-40 doi:10.18620/ctt-1866-8836-2024-13-2-32-40
6. Полина В. Кожокарь, Олеся В. Паина, Нина Н. Гургенидзе, Олег В. Голощاپов, Александр Н. Швецов, Владимир И. Заварухин, Алиса Г. Волкова, Жемал З. Рахманова, Юлия А. Роднева, Ирина Б. Баранова, Татьяна А. Быкова, Иван С. Моисеев, Елена В. Семенова, Александр Д. Кулагин, Людмила С. Зубаровская/ Успешное применение дермопластики и трансплантации ногтевой фаланги пальца от аллогенного гаплоидентичного донора у пациента с острым лимфобластным лейкозом при тяжелой форме хронической РТПХ// Cellular Therapy and Transplantation (СТТ). Vol. 13, No. 2, 2024, р. 47-57 doi:10.18620/ctt-1866-8836-2024-13-2-47-57.
4. 7. Цаплина Н.С., Козлов А.В., Валиев Т.Т., Батманова Н.А., Казанцев И.В., Киргизов К.И., Зубаровская Л.С., Варфоломеева С.Р. Лечение детей с рецидивами и рефрактерными формами классической лимфомы Ходжкина: опыт двух центров. Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). 2024;11(3):22-29. <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2024-11-3-22-29>
8. Кожокарь П.В., Цветкова Л.А., Евдокимов А.В., Бархатов И.М., Паина О.В., Епифановская О.С., Рахманова Ж.З., Осипова А.А., Бабенко Е.В., Иванова Н.Е., Зубаровская Л.С. Терапия рецидивов, ассоциированных с потерей HLA-гетерозиготности, у детей с острыми лейкозами. Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). 2024;11(4):35-43. <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2024-11-4-35-43>.
9. Хачатурян А.Г., Назаров В.Д., Лапин С.В., Сидоренко Д.В., Дубина И. А., Первакова М.Ю., Вильгельми А.А., Эмануэль В.Л. Лабораторная характеристика гемоглобинопатий. Гематология и трансфузиология. 2024;69(1):40–51.

10. Хачатурян А.Г., Назаров В.Д., Дубина И.А., Лапин С.В., Сидоренко Д.В., Вильгельми А.А., Первакова М.Ю., Эмануэль В.Л. К вопросу об актуальности молекулярно-генетической диагностики β -талассемии в Российской Федерации. Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). 2024;11(4):89-97.

8. Petrakova M.Yu., Potapenko V.G., Tkachenko O.Yu., Volchova E.V., Titova O.N., Lapin S.V., Surkova E.A., Blinova T.V., Kholopova I.V., Kuznetsova D.A., Moshnikova A.N., Mazing A.V., Kulikov A.N., Polushin Yu.S., Afanasyev A.A., Shlyk I.V., Gavrilova E.G., Klimovich A.V., Medvedeva N.V., Emanuel V.L. et al. Cytokine patterns of fatal hyperinflammatory conditions, caused by secondary hemaphagocytic lymphohistiocytosis, bacterial sepsis and COVID-19./ Immunologia, 2022, Vol.43, №2, p.174-187

11. Диль А.В., Назаров В.Д., Сидоренко Д.В. и др. Исследование особенностей генетических изменений гена SMN1 при спинальной мышечной атрофии 5q. Нервно мышечные болезни 2022;12(3):36–44.

12. Королёва Е.И., Мусаелян А.А., Назаров В.Д., Лапин С.В., Воробьев С.Л., Шарова О.Л., Козорезова Е.С., Кораблина И.М., Эмануэль В.Л., Орлов С.В., Молекулярно-генетические особенности рака эндометрия и их взаимосвязь с клинико-морфологическими характеристиками. Молекулярная медицина. 2022; 20(3):34-40.

Ведущая организация подтверждает, что соискатель не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО
«ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор



A. D. Kulagin

А.Д. Кулагин