

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.025.01, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ, ОНКОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ ИМЕНИ ДМИТРИЯ РОГАЧЕВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

Решение диссертационного совета от 23 декабря 2025 года № 41 о присуждении Лебедевой Светлане Александровне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28. Гематология и переливание крови и 3.2.8. Клиническая лабораторная диагностика.

Диссертация «Острый миелоидный лейкоз с перестройками гена *KMT2A* у детей: прогностическое значение молекулярно-генетической характеристики и мониторинг минимальной остаточной болезни» по специальностям 3.1.28. Гематология и переливание крови и 3.2.8. Клиническая лабораторная диагностика в виде рукописи принята к защите 23 октября 2025 года (протокол № 37) диссертационным советом 21.1.025.01 (Д 208.050.02), созданным на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГСП-7, 117997, г. Москва, улица Саморы Машела, д. 1) приказ Минобрнауки от 24 мая 2017 г. №508/нк (приказ от 24 сентября 2021 г. №974/нк , от 07 декабря 2022 № 1700/нк, от 9 июля 2024 №680/нк, от 25 ноября 2025 №1131/нк об изменении состава).

Соискатель Лебедева Светлана Александровна, 1995 года рождения, в 2019 году с отличием окончила лечебный факультет федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский

государственный университет имени М. В. Ломоносова» по специальности «Лечебное дело». С 2019 по 2021 гг. проходил обучение в клинической ординатуре федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Гематология». В период подготовки диссертации с января 2018 г. по август 2025 г. работала в лаборатории цитогенетики и молекулярной генетики ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» в должности лаборанта-исследователя. С 2021 года по настоящее время работает в стационаре кратковременного лечения ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» в должности врача-гематолога.

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

#### **Научные руководители:**

**Новичкова Галина Анатольевна** – доктор медицинских наук, профессор, Научный руководитель ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

**Зеркаленкова Елена Александровна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории цитогенетики и молекулярной генетики ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

#### **Официальные оппоненты:**

**Судариков Андрей Борисович** – доктор биологических наук, заведующий отделом молекулярной генетики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Бойченко Эльмира Госмановна** – доктор медицинских наук, главный внештатный детский специалист гематолог, заведующая онкологическим отделением №6 Санкт-Петербургского государственного бюджетного

учреждения здравоохранения «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий».

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию. В отзывах указано, что диссертация является завершенной научно-квалификационной работой, в рамках которой решена важная задача, актуальная для детской онкогематологии. Продемонстрировано многообразие перестроек гена *KMT2A* при ОМЛ у детей и отсутствие достоверной взаимосвязи между локализацией точки разрыва в гене *KMT2A* и геном-партнером. Доказана эффективность предлагаемого алгоритма молекулярной диагностики ОМЛ с перестройками гена *KMT2A*. На основании сопоставимых показателей общей и бессобытийной выживаемости у пациентов с  $t(9;11)(p22;q23.3)/KMT2A::MLLT3$  и другими вариантами перестроек гена *KMT2A*, установлена неблагоприятная прогностическая значимость транслокации  $t(9;11)(p22;q23.3)/KMT2A::MLLT3$ . Доказано статистически значимое преимущество моноплексной ОТ-ПЦР в сравнении с мультиплексной ОТ-ПЦР в контексте детекции *KMT2A*-химерных транскриптов.

В отзывах оппонентов указано, что результаты диссертации основаны на собственном репрезентативном уникальном материале. Достоверность и обоснованность выводов, представленных в работе, не вызывает сомнений, исходя из большого объема выполненных исследований, современных диагностических методик и методов статистического анализа. Имеются отдельные стилистические погрешности и опечатки, на которые указано автору. Отмеченные замечания и уточнения не снижают ценности работы. Практические рекомендации обоснованы и четко сформулированы. Результаты работы имеют несомненный научный и практический интерес.

Отмечено, что по своей актуальности, новизне и научно-практической значимости диссертационная работа полностью соответствует критериям пунктов 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями и

дополнениями) «О порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что официальный оппонент, доктор медицинских наук, Бойченко Эльмира Госмановна является одним из ведущих специалистов в области детской онкологии и гематологии, главным внештатным детским специалистом гематологом Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга и заведующей онкологическим отделением №6 Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», ведет активную научную работу и имеет большое количество публикаций в области детской онкогематологии.

Официальный оппонент, доктор биологических наук, Судариков Андрей Борисович является ведущим специалистом в области молекулярной генетики, заведующим отделом молекулярной генетики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, имеет огромный опыт в организации и проведении исследований, а также написании научных статей, близких к теме защищаемой диссертации. Официальные оппоненты дали свое письменное согласие, не имеют с соискателем совместных публикаций.

**Ведущая организация:**

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 им. Р.М. Горбачевой» (ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.акад. И.П. Павлова Минздрава России) в своём положительном отзыве, составленном доктором медицинских наук, профессором Зубаровской Людмилой Степановной, профессором 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, и доктором медицинских наук, профессором Эмануэлем Владимиром Леонидовичем, заведующим кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.акад. И.П. Павлова Минздрава России, отметила: впервые в Российской Федерации проведено углубленное изучение молекулярно-генетической гетерогенности ОМЛ с перестройками гена *KMT2A* у детей, выполнен анализ выживаемости пациентов в зависимости от варианта перестройки гена *KMT2A* (локализации точки разрыва в гене *KMT2A* и гена-партнера) в различных возрастных группах. Результаты исследования доказывают отсутствие значимого влияния характера перестройки гена *KMT2A* на результаты терапии детей с ОМЛ согласно протоколу ОМЛ-MRD-2018. В ходе исследования установлено отсутствие взаимосвязи между природой гена-партнера и локализацией точки разрыва в гене *KMT2A*, продемонстрирована эффективность разработанного алгоритма детекции перестроек гена *KMT2A*. Доказано, что моноплексная полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией является более чувствительным методом определения *KMT2A*-химерных транскриптов в сравнении с мультиплексной полимеразной цепной реакцией с обратной транскрипцией.

Таким образом, диссертационная работа Лебедевой Светланы Александровны по своей актуальности, новизне и научно-практической значимости соответствует критериям, удовлетворяющим требованиям пунктов 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации) «О порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

Отзыв утверждён проректором по научной работе ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.акад. И.П. Павлова Минздрава России, доктором медицинских наук, профессором Кулагиным А.Д.

Выбор ведущей организации обосновывается тем, что ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.акад. И.П. Павлова Минздрава России известно своими исследованиями и публикациями в области детской онкогематологии и молекулярной генетики.

Автором опубликованы 8 полнотекстных статей, из них 4 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, 4 статьи в зарубежных журналах, индексируемых Scopus. В работах в достаточном объеме отражены результаты проведенного исследования, обсуждаемые на международных и Всероссийских научно-практических конференциях и симпозиумах. Авторский вклад 75%.

#### **Научные работы по теме диссертации:**

1. *KMT2A*-позитивные острые миелоидные лейкозы у детей: молекулярно-генетическая характеристика и прогноз / С.А. Лебедева, Е.А. Зеркаленкова, А.Н. Казакова и др. // Российский журнал детской гематологии и онкологии: сборник материалов X Конгресса НОДГО. – 2019. – С. 165-166.
2. Мониторинг минимальной остаточной болезни при остром миелоидном лейкозе с перестройками гена *KMT2A*: сравнение методов мультиплексной и моноплексной ОТ-ПЦР в режиме реального времени / С.А. Лебедева, А.Н. Борковская, Э.Р. Дадаханова и др. // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2023. – Т. 9. – No 1. – С. 35-45 (ВАК).
3. Острый миелоидный лейкоз с транслокациями, вовлекающими ген *KMT2A*, у близнецов как модель для исследования лейкемогенеза: описание клинических случаев и генетические характеристики / З.З. Аскерова, Е.А. Зеркаленкова, С.А. Лебедева и др. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2025. – Т. 24. – No 1. – С. 167-174 (ВАК).

4. Предварительные результаты терапии пациентов группы промежуточного риска по протоколу ОМЛ-MRD-2018 / М. С. Васильева, И. И. Калинина, Д. А. Венёв, С.А. Лебедева, и др. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2025. – Т. 24. – No 1. – С. 14-25 (ВАК).
5. Прогностическое значение природы гена-партнера и локализации точки разрыва у детей с KMT2A-позитивным острым миелоидным лейкозом / С.А. Лебедева, И.И. Калинина, А.Н. Казакова, и др. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2025. – Т. 24. – No 1. – С. 58-65 (ВАК).
6. Acute myeloid leukemia with t(10;11)(p11-12;q23.3): Results of Russian Pediatric AML registration study / E.A. Zerkalenkova, S.A. Lebedeva, A.N. Kazakova, et al. // International Journal of Laboratory Hematology. – 2019. – Vol. 41. – No 2. – P. 287-292.
7. BTK, NUTM2A, and PRPF19 Are Novel KMT2A Partner Genes in Childhood Acute Leukemia. / E.A. Zerkalenkova, S.A. Lebedeva, A.N. Borkovskaia et al. // Biomedicines. – 2021. – Vol. 9. – No 924. – P. 4-13.
8. Cytogenetic and molecular genetic methods for chromosomal translocations detection with reference to the KMT2A/MLL gene /N.A. Lomov, E.A. Zerkalenkova, S.A. Lebedeva et al. // Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences. – 2021. – Vol. 58. – No 3. – P. 180-206.
9. Quantification of NG2-positivity for the precise prediction of KMT2A gene rearrangements in childhood acute leukemia / E.A. Zerkalenkova, E.V. Mikhaylova, S.A. Lebedeva et al. // Genes Chromosomes and Cancer. – 2021. – Vol. 60. – No 2. – P. 88-99.

**На автореферат диссертации поступили отзывы:**

Скоробогатовой Елены Владимировны – доктора медицинских наук, заведующей отделением трансплантации костного мозга РДКБ – филиал ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России;

Рубцова Михаила Александровича – кандидата биологических наук, ведущего научного сотрудника кафедры молекулярной биологии биологического факультета ФГБОУ ВО «МГУ имени М. В. Ломоносова»;

Лебедевой Ольги Сергеевны – кандидата биологических наук, ведущего научного сотрудника лаборатории клеточной биологии ФГБУ ФНКЦ Физико-химической медицины имени акад. Ю.М. Лопухина ФМБА.

Отзывы положительные, без критических замечаний. В отзывах отмечена актуальность выбранной темы, обоснованность сформулированных выводов и рекомендаций, подчеркнута важное научно-практическое значение полученных результатов. Содержание автореферата полностью отражает основные положения диссертации.

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

- **показано**, что наиболее частыми генами-партнерами в исследуемой группе являлись *MLLT3* (118 случаев из 296; 37% среди пациентов первых двух лет жизни и 42% среди пациентов старше двух лет) и *MLLT10* (82 случая из 296; 31% среди пациентов первых двух лет жизни и 25% среди пациентов старше двух лет);
- **показано**, что другие типичные варианты перестроек гена *KMT2A* встречались реже (суммарно 64 случая из 296);
- **отмечено**, что в 32 случаях были обнаружены перестройки гена *KMT2A* с участием 18 нетипичных генов-партнеров;
- **показано**, что наиболее часто в исследуемой группе точка разрыва гена *KMT2A* была локализована в интроне 9 (134 случая из 296; 45% вне зависимости от возрастной группы) и интроне 10 (88 случаев из 296; 33% среди пациентов первых двух лет жизни и 27% среди пациентов старше двух лет);

- **доказано**, что пациенты с  $t(9;11)(p21;q23.3)/KMT2A::MLL3$  в сравнении с другими вариантами перестроек гена *KMT2A* не характеризовались более благоприятным прогнозом общей и бессобытийной выживаемости (общая выживаемость  $65,3 \pm 8,2\%$  против  $55,1 \pm 7,9\%$ ,  $p = 0,756$ ; бессобытийная выживаемость  $46 \pm 8,9\%$  против  $43,2 \pm 7\%$ ,  $p = 0,929$ );
- **доказано**, что локализация точки разрыва гена *KMT2A* в интроне 11 не показала достоверного влияния на общую и бессобытийную выживаемость в сравнении с другими локализациями точки разрыва (общая выживаемость  $85,8 \pm 8\%$  против  $57,8 \pm 5,6\%$ ,  $p = 0,45$ ; бессобытийная выживаемость  $23,4 \pm 17,9\%$  против  $42,8 \pm 5,5\%$ ,  $p = 0,86$ );
- **установлено**, что моноплексная полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией является более чувствительным методом определения *KMT2A*-химерного транскрипта в сравнении с мультиплексной полимеразной цепной реакцией с обратной транскрипцией. Нормализованное число копий химерного транскрипта при использовании моноплексной ОТ-ПЦР достоверно выше, нежели при использовании мультиплексной ОТ-ПЦР ( $p < 0,001$ ).
- **разработан и успешно внедрен в практику** алгоритм молекулярной диагностики перестроек гена *KMT2A*, который может быть использован как при первичной диагностике, так и при дальнейшем мониторинге минимальной остаточной болезни.

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

- у пациентов детского возраста с *KMT2A*-позитивным ОМЛ **представлен** детальный анализ молекулярно-генетических характеристик, включая частоту встречаемости и спектр генов-партнеров, а также локализацию точек разрыва в гене *KMT2A*;
- **доказано** отсутствие значимой взаимосвязи между геном-партнером и локализацией точки разрыва в гене *KMT2A*;
- **проведен** сравнительный анализ показателей общей и бессобытийной выживаемости у детей с ОМЛ с различными вариантами перестроек гена

*KMT2A*, получавших специфическую терапию согласно протоколу ОМЛ-MRD-2018;

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

- **установлено**, что определение перестроек гена *KMT2A* в дебюте ОМЛ требует применения комплекса цитогенетических и молекулярно-генетических методов;
- **доказано**, что характер перестройки гена *KMT2A* (природа гена-партнера и локализация точки разрыва в гене *KMT2A*) не оказывал значимого влияния на результаты терапии детей с ОМЛ по протоколу ОМЛ-MRD-2018;
- **разработан и внедрен** в научно-практическую работу лаборатории цитогенетики и молекулярной генетики ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России алгоритм, позволяющий наиболее эффективно проводить молекулярную диагностику перестроек гена *KMT2A*;
- **представлены** рекомендации по реализации разработанного алгоритма, позволяющие воспроизводить его в профильных лабораториях.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

- идея базируется на обобщении опыта по диагностике и лечению пациентов с ОМЛ с перестройками гена *KMT2A*;
- теория построена на известных проверяемых данных, согласуется с опубликованными независимыми данными по теме диссертации;
- использовано сравнение результатов, полученных автором в процессе диссертационного исследования и результатов, представленных ранее в работах, посвященных диагностике и результатам терапии детей с *KMT2A*-позитивным ОЛ;
- использованы современные, высокотехнологичные методы молекулярно-генетических исследований, сбора информации и статистической

обработки полученных данных, позволившие выполнить и представить результаты исследования на высоком научном и методическом уровне.

**Личный вклад соискателя** заключается в формировании цели и задач работы, осуществлении координационной деятельности в составе кооперативной группы по лечению детей с ОМЛ в рамках протокола ОМЛ-MRD-2018, сборе клинических и лабораторных данных, отборе и обработке образцов пациентов, анализе полученных молекулярно-генетических данных, создании базы данных, анализе результатов исследования, подготовке публикаций по выполненной работе и представлении результатов исследования на научных конгрессах и конференциях различного уровня.

В рамках дискуссии оппонентами были заданы вопросы:

1. С чем, с Вашей точки зрения, связано преобладание перестройки гена *KMT2A* в раннем детском возрасте (особенно у детей первого года жизни) при разных вариантах острого лейкоза, при том, что молекулярно-генетическая характеристика *KMT2A*-позитивных ОЛ (природа генов-партнеров и локализация ТР в гене *KMT2A*) различна при ОМЛ и ОЛЛ?
2. Оказывал ли в Вашем исследовании младенческий возраст влияние на прогноз выживаемости у пациентов с *KMT2A*-позитивным ОМЛ?
3. В соответствии с полученными Вами данными, всех пациентов с *KMT2A*-позитивным ОМЛ, независимо от варианта перестройки гена *KMT2A*, следует относить к группе высокого риска. Каково значение и место столь детальной и тщательной молекулярно-генетической характеристики перестройки гена *KMT2A*: для мониторинга МОБ? требуется продолжение набора материала с целью определения прогностической значимости нетипичных вариантов перестроек гена *KMT2A* для окончательного понимания влияния на прогноз отдельных вариантов перестройки гена *KMT2A* и стратификации пациентов на разные группы риска?
4. Поскольку определение МОБ происходит на этапах, когда характер

транслокации уже известен, каково место мультиплексной ПЦР в определении МОБ?

Соискатель Лебедева Светлана Александровна аргументированно ответил на все задаваемые в ходе заседания вопросы. В ходе дискуссии не возникло вопросов в высокой значимости, актуальности и новизне работы.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается сформулированными обоснованными выводами, логично вытекающими из полученных результатов.

Диссертация представляет собой законченную научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям, удовлетворяющим требования пунктов 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями и дополнениями в редакциях Постановлений Правительства Российской Федерации) «Положение о присуждении ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

На заседании диссертационного совета 21.1.025.01 от 23 декабря 2025 года за решение научной задачи по усовершенствованию подходов к диагностике и лечению пациентов детского возраста с *KMT2A*-позитивным ОМЛ, имеющей большое значение для развития детской онкогематологии, диссертационный совет принял решение присудить Лебедевой Светлане Александровне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 25 человек (22 очно и 3 дистанционно) (Очно-1 Новичкова Г.А. д.м.н -3.1.28, 2) Масчан А.А. д.м.н -3.1.28, 3) Карачунский А.И. д.м.н -3.1.28, 4) Сметанина Н.С. д.м.н -3.1.28, 5) Жуков Н.В. д.м.н - 3.1.6, 6) Ахаладзе Д.Г. д.м.н -3.1.6, 7) Балашов Д.Н. д.м.н -3.1.28, 8) Володин Н.Н. д.м.н -3.1.21, 9) Грачев Н.С. д.м.н -3.1.6, 10) Делягин В.М. д.м.н-3.1.21., 11) Качанов Д.Ю. д.м.н -3.1.6, 12) Кумирова Э.В. д.м.н -3.1.6, 13) Майорова О.А. д.м.н -3.1.28, 14) Масчан М.А. д.м.н -3.1.28, 15) Пантелеев М.А д.ф-м.н.-3.1.28, 16) Попа А.В- д.м.н. 3.1.6,

