

УТВЕРЖДАЮ

Генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, доктор



медицинских наук, профессор

Грачев Н.С.

2025 г.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу «Острый миелоидный лейкоз с перестройками гена *KMT2A* у детей: прогностическое значение молекулярно-генетической характеристики и мониторинг минимальной остаточной болезни»

Диссертационное исследование Лебедевой Светланы Александровны «Острый миелоидный лейкоз с перестройками гена *KMT2A* у детей: прогностическое значение молекулярно-генетической характеристики и мониторинг минимальной остаточной болезни» выполнено в лаборатории цитогенетики и молекулярной генетики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Лебедева Светлана Александровна в 2019 году с отличием окончила ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», г. Москва по специальности «Лечебное дело».

Соискатель Лебедева Светлана Александровна в период подготовки диссертации с января 2018 г. по август 2025 г. работала в должности лаборанта-исследователя лаборатории цитогенетики и молекулярной генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. В период подготовки диссертационной работы Лебедева Светлана Александровна была прикреплена соискателем к кафедре гематологии и клеточных технологий (приказ № 149/24ПО от 06.09.2024).

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 12-25 выдана ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации 18.06.2025.

Научные руководители:

Новичкова Галина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Зеркаленкова Елена Александровна, кандидат биологических наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лаборатория цитогенетики и молекулярной генетики, старший научный сотрудник.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

#### **Актуальность темы исследования**

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) – это гетерогенная группа гемобластозов, на долю которых приходится 15-20% от всех острых лейкозов (ОЛ) детского возраста [de Rooij, 2015]. Одним из наиболее частых генетических событий при ОМЛ у детей являются перестройки гена *KMT2A* (lysine methyltransferase 2A, ранее *MLL* – mixed lineage leukemia) – частота

встречаемости составляет 20–25% всех случаев ОМЛ у детей [Conneely, 2021; Meyer, 2023]. Пациенты с различными вариантами транслокаций с участием гена *KMT2A* в целом характеризуются неблагоприятным прогнозом [Casillas, 2003; Winters, 2017; Conneely, 2021]. Тем не менее, в ряде исследований было показано, что прогноз может варьировать в зависимости от природы гена-партнера [Balgobind, 2009; Conneely, 2021], а также от локализации точки разрыва в гене *KMT2A* [Emerenciano, 2013; Цаур, 2016]. Исходя из этого, очевидна необходимость всестороннего исследования прогностической значимости характера перестройки гена *KMT2A*, включая локализацию точки разрыва гена *KMT2A* и природу гена-партнера.

Диагностика минимальной остаточной болезни (МОБ) является крайне важным этапом, включенным в современные протоколы различными группами по лечению ОМЛ [Inaba, 2012]. Перестройки гена *KMT2A* являются удобным маркером для мониторинга МОБ, однако с учетом гетерогенности этих перестроек в ряде случаев их детекция и определение МОБ рутинными молекулярно-генетическими методами могут быть затруднены [Meyer, 2005; Ломов, 2021]. Соответственно, пациенты с *KMT2A*-позитивным ОМЛ нуждаются в проведении комплексного и детального генетического обследования в дебюте заболевания и после завершения каждого из ключевых этапов терапии.

Все это определяет актуальность темы диссертационного исследования, его теоретическую и практическую значимость, а также правильность поставленной цели и задач исследования.

**Личное участие автора в получении результатов,  
изложенных в диссертации**

Совместно с научными руководителями автором были определены цель, задачи и методы исследования. Автором был осуществлен преаналитический этап работы, включающий сбор клинических, молекулярно-генетических данных, формирование научно базы данных. Автором осуществлялась координационная деятельность в составе кооперативной группы

по лечению детей с ОМЛ в рамках протокола ОМЛ-MRD-2018. Автором лично были выполнены часть молекулярно-генетических исследований и статистическая обработка полученных результатов, сформулированы выводы и практические рекомендации. По итогам проведенной работы автором были представлены устные и постерные доклады на отечественных и международных конференциях, основные результаты опубликованы в рецензируемых научных изданиях (8), в том числе журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов диссертаций (4), и зарубежных журналах, индексируемых Scopus (4).

#### **Степень достоверности результатов исследования**

Достоверность научных результатов подтверждается значительным объемом выборки пациентов, репрезентативностью полученных данных и корректным выбором методов статистического анализа данных в соответствии с решаемыми задачами. Достоверность полученных результатов также подтверждается выступлениями на научно-практических рекомендациях и публикациями в рецензируемых журналах.

#### **Новизна и практическая значимость исследования**

Впервые в Российской Федерации на большой группе были изучены молекулярно-генетические характеристики *KMT2A*-позитивного ОМЛ у детей, включая частоту встречаемости и спектр перестроек гена *KMT2A*.

Впервые в Российской Федерации на большой группе пациентов детского возраста с *KMT2A*-позитивным ОМЛ, получавших специфическую терапию согласно протоколу ОМЛ-MRD-2018, изучено влияние природы гена партнера и локализации точки разрыва в гене *KMT2A* на прогноз выживаемости. Полученные результаты позволяют рекомендовать проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток данной группе пациентов в рамках первой линии терапии.

Выполнено сравнение молекулярно-генетических методов мониторинга минимальной остаточной болезни у детей с *KMT2A*-позитивным ОМЛ. На основании результатов, полученных при проведении данной работы, разработан алгоритм определения перестроек гена *KMT2A* и мониторинга МОБ с использованием молекулярно-генетических методов у детей с *KMT2A*-позитивным ОМЛ.

### **Ценность научной работы соискателя**

Заключается в том, что в диссертационной работе представлен подробный анализ молекулярно-генетических особенностей *KMT2A*-позитивного ОМЛ у детей и проведена оценка их клинической значимости. Продемонстрировано, что характер перестройки гена *KMT2A* не оказывает достоверного влияния на прогноз общей и бессобытийной выживаемости у детей с *KMT2A*-позитивным ОМЛ. Продемонстрировано, что моноплексная ОТ-ПЦР для детекции *KMT2A*-химерных транскриптов характеризуется большей чувствительностью в сравнении с мультиплексной ОТ-ПЦР. Данные результаты могут усовершенствовать подход к диагностике и лечению пациентов детского возраста с *KMT2A*-позитивным ОМЛ.

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертационного исследования опубликовано 9 научных работ, 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:

1. *KMT2A*-позитивные острые миелоидные лейкозы у детей: молекулярно-генетическая характеристика и прогноз / С.А. Лебедева, Е.А. Зеркаленкова, А.Н. Казакова, О.И. Солдаткина, Л.В. Земцова, Н.М. Тимофеева, Г.А. Новичкова, А.А. Масчан, М.А. Масчан, Ю.В. Ольшанская // 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, В.С. Вьюшков, О.И. Солдаткина, Н.М. Тимофеева, И.И. Калинина, А.А. Масчан, Г.А. Новичкова, Ю.В. Ольшанская, Е.А. Зеркаленкова // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2023. – Т. 9. – № 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**, К.С. Исакова, Д.А. Венёв, У.Н. Петрова, Д.Д. Байдильдина, Д.Н. Балашов, Г.О. Бронин, И.Я. Томилин, М.В. Натрусова, М.В. Гаськова, О.И. Солдаткина, Ю.В. Ольшанская, А.Н. Казакова, А.М. Попов, С.А. Кашпор, М.Э. Дубровина, Т.В. Конюхова, А.А. Масчан // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2025. – Т. 24. – № 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**, В.А. Банколе, З.А. Абашидзе, О.В. Алейникова, Ю.В. Ольшанская, Е.А. Зеркаленкова, М.В. Гаськова, А.Б. Итов, А.М. Попов, Е.В. Михайлова, С.А. Кашпор, С.А. Плясунова, М.Э. Дубровина, Т.В. Конюхова, К.А. Воронин, Л.А. Хачатрян, Д.Д. Байдильдина, Г.А. Цаур, Л.Г. Фечина, А.В. Попа, А.А. Масчан, Г.А. Новичкова // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2025. – Т. 24. – № 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, В.А. Банколе, М.С. Васильева, Д.А. Венёв, Д.Д. Байдильдина, О.В. Алейникова, А.В. Попа, А.А. Масчан,

Г.А. Новичкова, Е.А. Зеркаленкова // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2025. – Т. 24. – № 1. – С. 58-65 (БАК).

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, G.A. Tsaur, Y.V. Starichkova, N.M. Timofeeva, O.I. Soldatkina, E.V. Aprelova, A.M. Popov, N.I. Ponomareva, L.V. Baidun, C. Meyer, G.A. Novichkova, M.A. Maschan, A.A. Maschan, R. Marschalek, Y.V. Olshanskaya // International Journal of Laboratory Hematology. – 2019. – Vol. 41. – № 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, O.I. Soldatkina, O.M. Plekhanova, G.A. Tsaur, M.A. Maschan, A.A. Maschan, G.A. Novichkova, Y.V. Olshanskaya // Biomedicines. – 2021. – Vol. 9. – № 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**, V.S. Viushkov, M.A. Rubtsov // Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences. – 2021. – Vol. 58. – № 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**, O.I. Illarionova, L.V. Baidun, S.A. Kashpor, E.Y. Osipova, M.A. Maschan, A.A. Maschan, G.A. Novichkova, Y.V. Olshanskaya, A.M. Popov // Genes Chromosomes and Cancer. – 2021. – Vol. 60. – № 2. – P. 88-99.

Результаты работы представлены на научно-практических конференциях: 5я Международная конференция Европейской школы гематологов (European School of Haematology 5th International Conference Acute Myeloid Leukemia “Molecular and Translational”: Advances in Biology and Treatment) (Португалия, 2019), X Конгресс НОДГО «Актуальные проблемы и перспективы развития детской гематологии-онкологии в Российской Федерации» (г.Сочи, 2019), VI Всероссийская научно-практическая конференция с международ-

ным участием «Генетика опухолей кроветворной системы - от диагностики к терапии» (г.Санкт-Петербург, 2021), XVII Международная конференция «Актуальные вопросы детской онкологии, гематологии и иммунологии» (Беларусь, Минск, 2022), Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии» (г.Санкт-Петербург, 2024), конгресс Европейской ассоциации гематологов (European Hematology Association Congress) (Италия, Милан, 2025).

### **Специальности, которым соответствует диссертация**

Диссертационное исследование выполнено по специальностям 3.1.28 – гематология и переливание крови и 3.3.8 – клиническая лабораторная диагностика.

Результаты исследования соответствуют области исследования специальности 3.1.28 по пунктам: 4 (Диагностика и изучение клинического течения наследственных и приобретенных болезней системы крови, а также патологических состояний, возникающих в экстремальных условиях, с привлечением широкого спектра лабораторных, клинических и инструментальных исследований, в том числе лучевых методов визуализации, с использованием методов статистического анализа и обобщения клинических данных.), 6 (Изучение показаний, эффективности и механизмов терапии болезней системы крови; совершенствование тактики и стратегии терапии, в том числе с применением методов гравитационной хирургии, профилактики болезней системы крови, медико-социальной реабилитации больных; разработка новых лечебных препаратов с использованием методов клинической фармакологии, биоинженерии, клеточной терапии.).

Результаты исследования соответствуют области исследования специальности 3.3.8 по пунктам: 3 (Клинико-лабораторные методы исследования для определения тяжести, периода и срока болезни, прогноза, контроля за лечением и его результатами.), 11 (Цитогенетические и молекулярно-генетические методы исследований.).

Диссертация Лебедевой Светланы Александровны «Острый миелоидный лейкоз с перестройками гена *KMT2A* у детей: прогностическое значение молекулярно-генетической характеристики и мониторинг минимальной остаточной болезни» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28 – гематология и переливание крови и 3.3.8 – клиническая лабораторная диагностика.

Заключение принято на совместном заседании экспертной комиссии по гематологии, иммунологии и педиатрии и экспертной комиссии по лабораторной диагностике, клеточным технологиям и фундаментальным исследованиям федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Присутствовало на заседании 13 человек, в т. ч. докторов наук по рассматриваемым специальностям 9 человек.

Результаты голосования: «за» 13 чел., «против» нет, «воздержались» нет, протокол № 7 от «15» июля 2025 г.

Председатель заседания

Заместитель генерального директора – директор управления по планированию и стратегическому развитию службы детской онкологии и гематологии, д.м.н., профессор

 Н.С. Сметанина

Подпись д.м.н., профессора Н.С. Сметаниной заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения России, доктор медицинских наук, доцент



 Д.С. Блинов