

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО
«Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский

университет имени акад. И.П. Павлова»

Министерства здравоохранения

Российской Федерации

академик РАН, д.м.н., профессор

Ю. С. Полушин

«20» сентября 2023 года



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М.Горбачевой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения РФ о научно-практической ценности диссертационной работы Литвинова Дмитрия Витальевича «Сравнительные результаты терапии острого лимфобластного лейкоза группы высокого риска у детей по протоколам МБ-2002 и МБ-2008» по специальностям 3.1.28 – гематология и переливание крови и 3.1.6 – онкология, лучевая терапия.

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа посвящена актуальной научно-практической проблеме разработки наиболее эффективных риск-адаптированных программ терапии пациентов группы высокого риска острого лимфобластного лейкоза у детей. Острый лимфобластный лейкоз является наиболее частым злокачественным заболеванием у детей и за последние полвека во всем мире и в Российской Федерации достигнуты революционные результаты терапии,

обеспечивающие более, чем 90% 5-летнюю выживаемость в целом по пациентам. Это стало возможным благодаря многочисленным многоцентровым исследованиям терапии данного заболевания во всем мире, проводимым с 70-х годов прошлого столетия. Такие исследования позволили расшифровать многочисленные генетические и биологические факторы риска этого гетерогенного заболевания, показать взаимосвязь эффективности лечения с инициальной «массой» опухоли и скорости редукции бластных клеток из крови и костного мозга («кинетику ответа»), разработать новые методы диагностики самого заболевания, включая оценку «минимальной остаточной болезни» и, наконец, максимально поднять эффективность терапии за счет создания многокомпонентных химиотерапевтических схем. В ходе изучения заболевания довольно рано стало понятно, что больные имеют различный прогноз излечения и на базе скрупулезной оценки значимости различных риск-факторов были сформированы группы риска заболевания. Такое подразделение больных позволяет оптимизировать проводимую терапию, снижая ее интенсивность в подгруппах больных с очень хорошим прогнозом и увеличивая ее для пациентов с плохими результатами терапии. Наиболее интенсивные лечебные мероприятия, соответственно, требуются в группе пациентов высокого риска, имеющих общую выживаемость менее 70%. Несмотря на максимальную интенсивность лечения, которая включает в себя применение после интенсивной индукционной терапии высокодозных блоков химиотерапии, молекулярно-направленной терапии у некоторых пациентов (пациентов с транслокацией $t(9;22)$) и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов, достигших первой ремиссии, результаты терапии в группе высокого риска остаются ниже желаемых. Ситуация осложняется малочисленностью (5-10% от общей популяции больных с острым лимфобластным лейкозом) и крайней гетерогенностью данной группы пациентов, требующих крупных кропотливых длительных кооперативных исследований. Поэтому, данные по результатам терапии пациентов группы высокого риска до настоящего

момента относительно немногочисленны и вызывают значительный интерес профессионального сообщества детских онкогематологов.

В конце 80-х годов прошлого столетия в СССР сложилась ситуация драматического отставания в результатах терапии детей, страдающих острым лимфобластным лейкозом. Общая выживаемость не превышала 10%, не были разработаны унифицированные программы химиотерапии, отсутствовали многие диагностические методики, успешно применявшиеся за рубежом, почти полностью отсутствовала технология сопроводительной терапии, позволявшая больным «переносить» тяжелое лечение лейкоза. Указанная ситуация не могла удовлетворить отечественное профессиональное сообщество и в последующее десятилетие произошел качественный скачок в результатах терапии. В стране сформировалось несколько групп исследователей, использовавших различные западные протоколы лечения пациентов с острым лимфобластным лейкозом с их адаптацией к отечественным условиям. Одной из таких групп, постепенной ставшей самой многочисленной, стала кооперативная группа «Москва-Берлин», названная так в честь плодотворного научного сотрудничества сотрудников НИИ детской гематологии под руководством профессора Карачунского А.И. и профессора Гюнтера Хенце из клиники «Шарите» в Берлине. Итогом этого сотрудничества стало создание первого оригинального отечественного протокола лечения «МБ-91», доказавшего в ходе мультицентровых сравнительных исследований равнозначную эффективность и меньшую токсичность по сравнению с протоколом ALL BFM-90. Впоследствии, были созданы и апробированы следующие поколения протоколов лечения группы «Москва-Берлин» - протоколы МБ-2002 и МБ-2008. В ходе этой работы группа исследователей «Москва-Берлин» увеличивалась за счет рекрутирования новых клиник-участниц, что привело к мощности исследования, сопоставимой с крупными зарубежными мультицентровыми группами. Параллельно с этим, создавались и совершенствовались референс-подходы в диагностике заболевания, включая генетическую составляющую и

были установлены общие для всей группы подходы специфической и сопроводительной терапии. Группой было опубликовано большое количество печатных научных работ по результатам исследований, однако, большинство из них касалось результатов терапии групп стандартного и промежуточного риска. Между тем, накопленные группой данные по особенностям диагностики и терапии пациентов группы высокого риска были давно ожидаемы в отечественной детской онкогематологии, тем более что результаты протоколов МБ-2002 и МБ-2008 уже можно считать совершенно зрелыми ввиду длительного периода наблюдения. Результаты всестороннего анализа диагностики и терапии пациентов группы высокого риска протоколов МБ-2002 и МБ-2008 были проведены соискателем в настоящей работе. В ходе исследования соискатель, непосредственно лично принимавший участие в обсуждении модификаций данных протоколов и проведении курации пациентов в одной из наиболее крупных клиник-участниц, уделил особое внимание важности своевременной маршрутизации этой, наиболее тяжелой когорты пациентов, в наиболее крупные центры, имеющие опыт проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Таким образом, диссертационное исследование Литвинова Д.В. посвящено актуальной научно-практической проблеме, результаты решения которой безусловно востребованы в детской гематологии и онкологии и позволят улучшить лечение этой, наиболее сложной и тяжёлой группы больных.

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

Впервые в РФ проведен подробный анализ эффективности риск-адаптированной терапии пациентов группы высокого риска острого лимфобластного лейкоза в рамках проспективных мультицентровых исследований по протоколам МБ-2002 и МБ-2008 и проведено сравнение

эффективности и безопасности этих протоколов для разных подгрупп пациентов. Установлена более высокая эффективность и достигнутая общая выживаемость на протоколе МБ-2008. Соискателем было показано, что указанные преимущества последнего протокола были обусловлены применением в индукционной фазе терапии ПЭГ-аспарагиназы, использованием измененного состава блоков интенсивной полихимиотерапии в постиндукционной фазе терапии и более частого проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в первой клинико-гематологической ремиссии. Проведен подробный статистический анализ первичных клинико-лабораторных данных пациентов группы высокого риска обоих протоколов, частот ответов на терапию и исходов заболевания, в том числе отдаленных. Оценены кумулятивные риски рецидивов с анализом их сроков и локализации, и кумулятивные частоты летальности, обусловленной терапией. Автором проведена оценка «раннего» ответа в ходе терапии индукции и показана его прогностическая достоверная значимость. Также показана прогностическая значимость для некоторых подгрупп пациентов «массы» опухоли, оцениваемой по уровню инициального лейкоцитоза и размерам селезенки.

Автором впервые в РФ показано, что эффективность лечения пациентов подгруппы острого лимфобластного лейкоза с транслокацией $t(9;22)$ была достоверно статистически выше по протоколу МБ-2008, причем прирост эффективности и достоверное увеличение общей выживаемости произошло не за счет интенсификации химиотерапевтического воздействия или трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, а в следствии изменения стратегии терапии ингибиторами тирозинкиназы первого поколения (иматинибом). Автором показано, что непрерывный прием препарата на фоне химиотерапии сниженной интенсивности, соответствовавшей схеме консолидации группы промежуточного риска, достоверно лучше применявшейся в протоколе МБ-2002 схемы прерывистого назначения иматиниба в промежутках между высокодозными блоками химиотерапии

высокого риска. Указанное изменение стратегии лечения позволило снизить летальность на терапии.

Автором проведен подробный анализ эффективности терапии подгруппы пациентов, не достигших ремиссии на 36 день индукции. В ходе анализа частотных характеристик ответа, показана большая эффективность протокола МБ-2008 для данной подгруппы пациентов. Показано, что улучшение результатов терапии на данном протоколе коснулось преимущественно пациентов с Т-клеточным острым лимфобластным лейкозом, у которых частота рецидивов снизилась в 2 раза. Также было показано, что инициальная большая «масса» опухоли имеет достоверно большее значение для пациентов с острым лимфобластным лейкозом из В-клеток-предшественников, нежели для пациентов с Т-клеточным лейкозом. Автором также был проведен подробный анализ эффективности терапии пациентов с Т-клеточным лейкозом в зависимости от примененных блоков высокодозной постиндукционной химиотерапии. Была показана более высокая бессобытийная выживаемость у пациентов, которым были проведены блоки на основе высокодозового метотрексата, нежели у пациентов, которым проводились блоки на основе неларабина. Следует отметить, однако, что данное исследование не было рандомизированным и не учитывало особенностей фенотипа Т-клеточного лейкоза. Соискателем также был выполнен анализ влияния проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток на выживаемость у данной подгруппы пациентов. Показано, что бессобытийная выживаемость была выше у пациентов, получивших трансплантацию, причем в протоколе МБ-2008 удалось зафиксировать более, чем двукратное увеличение выживаемость у пациентов с трансплантацией.

Соискателем впервые в РФ удалось достоверно статистически показать значимость уровня мощности и компетенции центров-участников исследований «Москва-Берлин». Оказалось, что результаты терапии пациентов многих подгрупп группы высокого риска достоверно лучше в

более крупных центрах, имеющих более длительный опыт ведения больных и доступ к организации трансплантации стволовых клеток пациентам. В таких центрах обнаружена более высокая общая и бессобытийная выживаемость и меньшие кумулятивные риски развития рецидивов и летальности, обусловленной терапией.

На основании подробного анализа терапии различных подгрупп пациентов автором был создан алгоритм принятия решений и оптимальных лечебных опций у детей с острым лимфобластным лейкозом группы высокого риска, используемый в работе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Достоверность полученных результатов была обеспечена использованием в качестве источника баз данных двух проспективных мультицентровых исследований с тотальной регистрацией всех больных и регулярным контролем за обновлением данных по событиям о больных. Такой подход позволил создать большую репрезентативную выборку, подлежащую статистическому анализу. В работе были подробно описаны примененные методы диагностики и лечения пациентов, а также анализа данных выбранными статистическими методами, представлено большое количество иллюстративного материала (таблицы и рисунки). Выводы аргументированы и соответствуют поставленным задачам и полученным данным. Результаты работы внедрены в практику ФГБУ «НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальностей

Область диссертационного исследования соответствует пунктам 4,6,8,13 паспорта научной специальности 3.1.28 Гематология и переливание крови и пунктам 2,5,6,10 специальности 3.1.6 Онкология, лучевая терапия.

Практическая значимость полученных автором диссертации результатов для науки и клинической практики

Диссертационная работа Литвинова Д.В., основанная на результатах многолетних последовательных исследовательских работах группы «Москва-Берлин», располагающейся на базе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, позволила получить новые достоверные данные, касающиеся диагностики и терапии детей с острым лимфобластным лейкозом группы высокого риска.

Идеи, легшие в основу протокола МБ-2008, позволили увеличить эффективность терапии всех групп риска пациентов, включая группу высокого риска. Полученные автором закономерности позволяют оптимизировать терапию различных подгрупп пациентов с острым лимфобластным лейкозом высокого риска. Так, чрезвычайно важным является использование схемы непрерывного приема ингибитора тирозинкиназы первого поколения иматиниба у пациентов с острым лимфобластным лейкозом с наличием транслокации $t(9;22)$, позволяющей деескалировать проводимую постиндукционную химиотерапию и снизить летальность, обусловленную терапией. Такой подход позволит проводить эффективное лечение детям данной подгруппы в условиях дневного стационара и даже в небольших центрах без большого опыта ведения пациентов группы высокого риска.

Полученные данные об улучшении результатов терапии у некоторых подгрупп пациентов с острым лимфобластным лейкозом на фоне применения ПЭГ-аспарагиназы в начале индукции, позволяют рекомендовать такой подход и для группы высокого риска. Особенно важно это для пациентов с острым лимфобластным лейкозом из В-клеток-предшественников с большой инициальной массой опухоли, так как результаты терапии в данной подгруппе пациентов все еще требуют более интенсивного подхода, а попытка использования высокодозных блоков химиотерапии в рамках

мультицентрового исследования МБ-2008 не позволила увеличить безрецидивную и общую выживаемость и показала более высокую летальность, обусловленную терапией.

Несомненно, важными являются также данные о чрезвычайно низкой выживаемости у пациентов группы высокого риска, имевших плохой ранний ответ на терапию индукции. Даже достигнув ремиссии, вне использования трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, такие пациенты имеют критически низкую бессобытийную выживаемость и высокую кумулятивную частоту рецидивов, а результаты терапии первого рецидива в такой подгруппе абсолютно неудовлетворительны, составляя примерно 10%. Это привело к рекомендации ранней маршрутизации подобных пациентов в наиболее крупные компетентные центры, в условиях которых возможная не только максимально безопасная высокодозная химиотерапия, но и скорейшая организация трансплантации стволовых клеток.

Таким образом, диссертационная работа имеет несомненную научную теоретическую и практическую ценность и значимость.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Разработанные автором практические рекомендации и алгоритм принятия решений и оптимальных лечебных опций у пациентов группы высокого риска, основанные на статистически доказанных выводах диссертационной работы, позволят улучшить результаты лечения этой группы пациентов, а научные данные уже используются для дальнейшей оптимизации следующего поколения мультицентровых лечебных протоколов группы «Москва-Берлин», успешно применяющихся в практике детской гематологии/онкологии Российской Федерации.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 312 страницах машинописного текста, содержит 52 таблицы и 55 рисунков, информативно иллюстрирующих результаты выполненного исследования. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 2 глав, содержащих результаты собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка работ, опубликованных по теме диссертации, списка сокращений и условных обозначений и списка использованной литературы. Библиографические указатели содержат 399 источников литературы, в том числе 95 отечественных и 304 иностранных. Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации.

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 37 научных работ, включая 20 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК. Полученные результаты представлены в виде устных докладов и постерных сообщений на российских и международных научных конференциях и конгрессах.

Недостатки по содержанию и оформлению работы

Работа заслуживает положительной оценки. Замечаний по определенным диссертантом цели и задачам, выбранным методологическим основам научного поиска и аналитического представления данных, выбранным методам и материалам исследования, полученным результатам, а также сформулированным автором положениям и выводам нет.

Автореферат составлен по общепринятой форме и в полной мере отражает основные положения диссертационной работы

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Литвинова Дмитрия Витальевича на тему: «Сравнительные результаты терапии острого лимфобластного лейкоза группы высокого риска у детей по протоколам МБ-2002 и МБ-2008», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.28. Гематология и переливание крови и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия является завершенным научным трудом, в котором на основании выполненных соискателем исследований, представлено решение актуальной научно-практической проблемы, имеющей существенное значение для отечественной детской гематологии/онкологии, а именно: определена эффективность риск-адаптированной терапии различных подгрупп группы высокого риска острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколам «Москва-Берлин» 2002 и 2008 версий.

Диссертация Литвинова Дмитрия Витальевича по своей актуальности, новизне, методическому уровню проведенных исследований, полноте изложения и обоснованности выводов, практической значимости полученных результатов полностью соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (с изменениями и дополнениями в редакции от 18 марта 2023 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а соискатель заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.28 – Гематология и переливание крови и 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии имени

профессор Б.В.Афанасьева совместно с членами Проблемной комиссии № 1 – Онкология и регенеративная медицина (с секциями гематологии и химиотерапии, радиологии) ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им.акад. И.П. Павлова»,
Протокол № 97 от 20 сентября 2023 г.

Заместитель директора по трансплантации – врач-гематолог
клиники научно-исследовательского института
детской онкологии, гематологии и
трансплантологии им. Р.М. Горбачевой,
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

Подпись руки заверяю:	<i>Л.С. Зубаровская</i>	
Спец. по кадрам:	<i>Е.В. Руденко</i>	
« 20 »	<i>09</i>	2023

Л.С.Зубаровская

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

Подпись руки заверяю:	<i>Ю.А. Пунанов</i>	
Специалист по кадрам	<i>Е.В. Руденко</i>	
« 20 »	<i>09</i>	2023 г.

Ю.А.Пунанов

Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

Тел.:8 (812)338-68-95. Сайт: <http://www.1spbgmu.ru>, E-mail: info@1spbgmu.ru

197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д.6-8, тел.: +7(812)
338 6265, email: bmt-director@1spbgmu.ru сайт: <https://www.1spbgmu.ru/universitet/>

В диссертационный совет Д208.050.02
на базе ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский
центр детской гематологии, онкологии
и иммунологии имени Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
(117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д.1)

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

по диссертации Литвинова Дмитрия Витальевича на тему: «Сравнительные результаты терапии острого лимфобластного лейкоза группы высокого риска у детей по протоколам МБ-2002 и МБ-2008», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.28.Гематология и переливание крови и 3.1.6.Онкология, лучевая терапия.

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 электронной почты	info@ispbgmu.ru
Телефон	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	Полушин Юрий Сергеевич – проректор по научной работе, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор
Фамилия Имя	Зубаровская Людмила Степановна - профессор

<p>Отчество, ученая степень, ученое звание сотрудника, составившего отзыв ведущей организации</p>	<p>кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО, доктор медицинских наук, профессор</p>
<p>Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых изданиях за последние 5 лет</p>	<p>1.О. В. Паина, Ж. З. Рахманова, П. В. Кожокарь, А. С. Фролова, Л. А. Цветкова, С. В. Разумова, К. А. Екушов, И. В. Маркова, Т. Л. Гиндина, А. Л. Алянский, И. М. Бархатов, Е. В. Семенова, Л. С. Зубаровская, Б. В. Афанасьев./ Результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от совместимого неродственного и родственного гаплоидентичного донора у детей с младенческим лейкозом высокой группы риска в первой и второй ремиссии. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2020, Том 19, № 2, с.30-37.</p> <p>2.О. В. Паина, Ж. З. Рахманова, П. В. Кожокарь, А. С. Фролова, Л. А. Цветкова, К. А. Екушов, И. В. Маркова, Т. Л. Гиндина, А. Л. Алянский, И. М. Бархатов, Е. В. Семенова, Л. С. Зубаровская, Б. В. Афанасьев/ Влияние различных доз бусульфана в режимах кондиционирования на исход аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с острым миелобластным лейкозом. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2020 Том 19, № 2, с. 46-53</p> <p>3.И. В. Казанцев, А. Г. Геворгян, Т. В. Юхта, П. С. Толкунова, Д. А. Звягинцева, А. В. Козлов, М. С. Голенкова, Е. В. Бабенко, П. С. Куга, А. Н. Швецов, И. Ю. Николаев, Е. В. Морозова, С. А. Сафонова, Ю. А. Пунанов, Л. С. Зубаровская, Б. В. Афанасьев/ Интенсивная комплексная терапия пациентов с первично-резистентным течением и рецидивами нейробластомы: опыт НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2020, Том 19, № 2, с.129-140.</p> <p>4.Козлов А.В., Казанцев И.В., Юхта Т.В., Толкунова П.С., Геворгян А.Г., Николаев И.Ю., Галибин А.Н., Богданова О.И., Звягинцева Д.А., Голенкова М.С., Швецов А.Н., Байков В.В., Пунанов Ю.А., Морозова Е.В., Кулагин А.Д.,</p>

- Михайлова Н.Б., Зубаровская Л.С. /Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей с лимфобластной лимфомой. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021, Том 20, № 1, с.91-98.
- 5.Козлов А.В., Казанцев И.В., Юхта Т.В., Толкунова П.С., Геворгян А.Г., Николаев И.Ю., Галибин А.Н., Богданова О.И., Звягинцева Д.А., Голенкова М.С., Юдинцева О.С., Свиридова У.В., Швецов А.Н., Байков В.В., Бабенко Е.В., Эстрина М.А., Пунанов Ю.А., Морозова Е.В., Кулагин А.Д., Михайлова Н.Б., Зубаровская Л.С./ Высокодозная полихимиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у детей с неходжкинскими лимфомами.//Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.//2021, Том 20, № 2, с.53-64.
- 6.Kazantsev I.V., Jukhta T.V., Gevorgian A.G., Tolkunova P.S., Shamin A.V., Baykov V.V., Vorobyov N.A., Kozlov A.V., Karsakova M.A., Kuga P.S., Shvetsov A.N., Morozova E.V., Safonova S.S., Punanov Yu.A., Zubarovskaya L.S., Afanasyev B.V./ A long-term response to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from haploidentical donor and post-transplant therapy in an adolescent with primary resistant neuroblastoma.// Cellular therapy and transplantation, 2020, v.9, N 2, p. 71-77.
- 7.Казанцев И.В., Геворгян А.Г., Юхта Т.В., Дроздовская Д.А., Толкунова П.С., Гончарова Е.В., Козлов А.В., Голенкова М.С., Галимов А.Н., Богданова О.И., Пунанов Ю.А., Кулагин А.Д., Зубаровская Л.С./ Иммунотерапия специфическими антителами к GD2 у пациентов с нейробластомой группы высокого риска, а также пациентов с первично-резистентными формами и рецидивами нейробластомы: опыт НИИ ДОГиТ им.Р.М.Горбачевой ПСПбГМУ им.акад.И.П.Павлова.// Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2021, Том 8, №3, с.14-29.
- 8.Tsvetkova L.A., Paina O.V., Rakhmanova Z.Z., Kozhokar' P.V., Frolova A.S., Babenko E.V., Semenova E.V., Kulagin A.D., Zubarovskaya L.S. / Combined adoptive immunotherapy with

	<p>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.</p> <p>9. Паина О.В., Цветкова Л.А., Рахманова Ж.З., Кожокаръ 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.</p> <p>10. 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.</p>
--	---

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

академик РАН, д.м.н., профессор

20 сентября 2023



Ю.С. Полушин