

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 29 апреля 2025 г. №18

О присуждении Мурзабековой Марет Ахметовне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови.

Диссертация «Клинико-лабораторные и генетические предикторы эффективности долгосрочной таргетной терапии первичного и вторичного миелофиброза» по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови в виде рукописи принята к защите 28 февраля 2025 года (протокол № 5) 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 об изменении состава).

Мурзабекова Марет Ахметовна, 1981 года рождения, окончила в 2004 г. лечебный факультет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения

Российской Федерации по специальности «лечебное дело». С 2004 по 2006г. прошла обучение в клинической ординатуре по специальности «гематология» на кафедре гематологии и трансфузиологии с курсом клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики ФПК и ППС Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. С 2006 г. по настоящее время работает по специальности «Гематология», врачом-гематологом, заведующим отделения гематологии (гематологии и химиотерапии) государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ставропольского края «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена на базе кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ИМД ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и ГБУЗ «Московского многопрофильного научно-клинического центра им. С.П.Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы.

Научный руководитель:

Виноградова Ольга Юрьевна - доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ИМД Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Морозова Елена Владиславовна – доктор медицинских наук, доцент, руководитель отдела онкологии, гематологии и трансплантологии для подростков и взрослых научно-исследовательского института детской

онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Шуваев Василий Анатольевич – доктор медицинских наук, и.о. заведующий отделением лучевой и лекарственной терапии гемобластозов МРНЦ им А.Ф. Цыба – филиал «НМИЦ радиологии» Минздрава России, профессор кафедры гематологии и трансфузиологии им. И.А. Кассирского и А.И. Воробьева ФГБУ ДПО РМАНПО, г. Москва.

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию. В отзывах указано, что диссертация Мурзабековой Марет Ахметовны на тему «Клинико-лабораторные и генетические предикторы эффективности долгосрочной таргетной терапии первичного и вторичного миелофиброза» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является завершённой научно-квалификационной работой. В ходе исследования определены параметры, влияющие на исход таргетной терапии первичного и вторичного миелофиброза: гендерно-возрастные, клинико-гематологические, морфологические. Также выявлена взаимосвязь цитогенетических и молекулярно-генетических характеристик миелофиброза, которая демонстрирует влияние на результативность терапии руксолитинибом.

Достоверность и обоснованность выводов не вызывает сомнений, исходя из репрезентативности выборки и применённых современных методов статистической обработки. Отмечено, что результаты проведенного диссертантом исследования имеют большое научно-практическое значение. Выявлены факторы прогноза миелофиброза при терапии руксолитинибом, что крайне значимо для последующей выработки тактики лечения больных с данной патологией. Более того научная работа способствует активному продвижению современных лабораторных исследований в клиническую практику. Выполненная научная работа открывает большие перспективы для

продолжения исследований пациентов с МПН и уже сейчас крайне актуальна, что подтверждается большой группой обследованных пациентов. На основании полученных результатов исследования диссертантом выявлены гендерно-возрастные, клиничко-гематологические, предикторы, влияющие на результаты таргетной терапии миелофиброза. Уникальными являются данные о взаимосвязи цитогенетических и молекулярно-генетических характеристик заболевания с эффективностью терапии миелофиброза руксолитинибом.

Практическая ценность заключается в том, что определены молекулярно-генетические критерии, позволяющие предполагать недостаточный эффект, как медикаментозной терапии, так и таргетными препаратами. Оценка факторов, влияющих на риск прогрессирования миелофиброза с развитием бластного криза или нарастания степени фиброза в костном мозге, позволяет выявить группу пациентов, требующих более пристального наблюдения и интенсификации лечения.

По своей актуальности, новизне и научно-практической значимости диссертационная работа полностью соответствует требованиям пунктов 9-14 Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 N 842 (последняя ред. от 16.10.2024) «О порядке присуждения ученых степеней» (вместе с «Положением о присуждении ученых степеней») (со всеми изменениями и дополнениями вступ. в силу с 01.01.2025), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что доктора медицинских наук, Морозова Елена Владиславовна и Шуваев Василий Анатольевич, является ведущими специалистами в области миелопролиферативных новообразований в России, ведут научную работу и имеют публикации, близкие к теме защищаемой диссертации.

Официальные оппоненты дали свое письменное согласие.

Ведущая организация:

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр

гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своём положительном отзыве, составленным заведующей отделением - врачом-гематологом отделения стандартизации методов лечения гематологических заболеваний Меликян Анаит Левоновной, доктором медицинских наук, врачом высшей категории ФГБУ «НМИЦ Гематологии» отметило, что диссертация Мурзабековой Марет Ахметовны на тему «Клинико-лабораторные и генетические предикторы эффективности долгосрочной таргетной терапии первичного и вторичного миелофиброза», выполненная под руководством д.м.н., Виноградовой Ольги Юрьевны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой впервые представлены результаты долгосрочного нерандомизированного одноцентрового клинического исследования применения руксолитиниба у большой когорты пациентов с миелофиброзом, что является самым большим опытом применения таргетной терапии миелофиброза в стране. В ходе исследования определены параметры, влияющие на исход таргетной терапии МФ: гендерно-возрастные, клинико-гематологические, морфологические. Также выявлена взаимосвязь цитогенетических и молекулярно-генетических характеристик миелофиброза, которая демонстрирует влияние на результативность терапии руксолитинибом.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа полностью соответствует требованиям пунктов 9-14 Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 N 842 (последняя ред. от 16.10.2024) «О порядке присуждения ученых степеней» (вместе с «Положением о присуждении ученых степеней») (со всеми изменениями и дополнениями вступ. в силу с 01.01.2025), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Мурзабекова Марет Ахметовна достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови. Выбор

ведущей организации обосновывается тем, что Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации известен своими исследованиями и публикациями близкими по теме диссертации.

Соискатель имеет 7 печатных работ по теме диссертации, из них 3 статьи в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий Высшей аттестационной комиссии (ВАК) при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Во всех вышеуказанных работах отмечается высокая степень личного участия авторов: ведение базы данных пациентов, разработка дизайна исследований, формулировка их целей и задач, сбор материала, изучение и детальный анализ литературных данных, формулировка выводов и практических рекомендаций. Авторский вклад-84%.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

- 1) **Мурзабекова М.А.** Марченко Я.М., Шихбабаева Д.И., Виноградова О.Ю. Генетические аспекты классических Rh-негативных миелопролиферативных новообразований (обзор литературы). Гематология Трансфузиология Восточная Европа, 2024, том 10, № 2, стр. 210-218.
- 2) Виноградова О.Ю., Панкрашкина М.М., Неверова А.Л., Шихбабаева Д.И., **Мурзабекова М.А.**, Черников М.В., Попова А.В., Косенкова В.П., Егорян Л.Б., Птушкин В.В. Клинико-гематологические факторы прогноза эффективности применения руксолитиниба при первичном и вторичном миелофиброзе. Результаты проспективного одноцентрового исследования. Онкогематология. 2024;19(3):16-33.
- 3) Виноградова О. Ю., **Мурзабекова М. А.**, Панкрашкина М. М., Шихбабаева Д. И., Неверова А. Л., Черников М. В., Кобзев Ю. Н., Малахо С. Г., Попова А. Г., Косенкова В. П., Егорян Л. Б., Кречетова А. В., Птушкин В.В. Факторы прогноза результатаивности таргетной терапи миелофиброза. Сборник тезисов Объединенного VII Конгресса

- гематологов России и IV Конгресса трансфузиологов России. Журнал гематология и трансфузиология, 2024; том 69; №2, стр.27.
- 4) Егорян Л. Б., Виноградова О. Ю., Мошетьева Л. К., Шихбабаева Д. И., Черников М. В., **Мурзабекова М. А.**, Панкрашкина М. М., Неверова А. Л., Птушкин В.В. Офтальмологические проявления у пациентов с первичным, посттромбоцитемическим и постполицитемическим миелофиброзом. Сборник тезисов Объединенного VII Конгресса гематологов России и IV Конгресса трансфузиологов России. Журнал гематология и трансфузиология, 2024; том 69; №2, стр.104.
 - 5) Панкрашкина М. М., Виноградова О. Ю., Шихбабаева Д. И., **Мурзабекова М. А.**, Черников М. В., Неверова А. Л., Птушкин В.В. Результаты таргетной терапии пациентов с истинной полицитемией. Сборник тезисов Объединенного VII Конгресса гематологов России и IV Конгресса трансфузиологов России. Журнал гематология и трансфузиология, 2024; том 69; №2, стр.104. Сборник тезисов Объединенного VII Конгресса гематологов России и IV Конгресса трансфузиологов России. Журнал гематология и трансфузиология, 2024; том 69; №2, стр. 290.
 - 6) Vinogradova O., Shikhbabaeva D. , Pankrashkina M., Neverova A., **Murzabekova M.**, Chernikov M., Kobzev Yu. , Malakho S., Popova A., Egoryan L., Krechetova A., Ptushkin V. Predictive factors for the effectiveness of therapy for myelofibrosis. 421663; PB2897, p. 5415-5416. 29th European Hematology Association Congress. Madrid, 13-16 June 2024.
 - 7) Виноградова О.Ю., Шихбабаева Д.И., Кобзев Ю.Н., Неверова А.Л., Панкрашкина М.М., Малахо С.Г., Черников М.В., **Мурзабекова М.А.**, Попова А.Г., Егорян Л.Б., Кречетова А.В., Птушкин В.В. Молекулярные маркеры как возможные предикторы эффективности таргетной терапии миелофиброза: одноцентровое исследование. Онкогематология. 2023;18(4):115-134.

На автореферат поступили отзывы от:

Мартынкевич Ирина Степановна - доктор биологических наук, руководитель научно-исследовательского центра клеточной и молекулярной патологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Салогуб Галина Николаевна - доктор медицинских наук, директор института гематологии и онкологии, профессор кафедры факультетской терапии с клиникой Института медицинского образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Шатохин Юрий Васильевич - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гематологии и трансфузиологии с курсом клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики, заведующий отделением гематологическим ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Главный внештатный гематолог МЗ РФ в Южном и Северо - Кавказском федеральных округах.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат. 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:

Оценены клинико-гематологический и молекулярно-генетический ответ на таргетную терапию руксолитинибом пациентов с первичным и вторичным миелофиброзом.

Проанализированы показатели беспрогрессивной выживаемости при проведении таргетного лечения.

Оценены долгосрочные показатели общей выживаемости при терапии руксолитинибом.

Определены прогностическое значение гендерно-возрастных, клинико-гематологических, морфологических параметров для результатов терапии миелофиброза руксолитинибом.

Выявлены генетические предикторы эффективности лечения.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- на основании проведенного исследования **оценены** долгосрочные результаты таргетной терапии миелофиброза.
- **выявлены** ключевые гендерно-возрастные, клинико-лабораторные, морфологические, цитогенетические и молекулярно-генетические предикторы эффективности лечения.
- в ходе исследования **определены** параметры, влияющие на исход таргетной терапии МФ: гендерно-возрастные, клинико-гематологические, морфологические.
- **выявлена** взаимосвязь цитогенетических и молекулярно-генетических характеристик МФ, которая демонстрирует влияние на результативность терапии руксолитинибом.
- **представлено** доказательное обоснование выбора терапии.
- **применительно к проблематике диссертации** результативно использован комплекс клинических, лабораторных, статистических методов исследования, включая наблюдение, измерение и опробирование гипотез. Экспериментальная часть исследования использовала современные технологии молекулярной биологии, такие как полимеразная цепная реакция

(ПЦР), секвенирование по методу Сенгера и высокопроизводительное секвенирование нового поколения (NGS).

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

- Таргетная терапия руксолитинибом первичного и вторичного (постполициитемического, посттромбоцитемического) миелофиброза, резистентного к стандартной терапии **демонстрирует** высокие показатели долгосрочной эффективности, выживаемости без прогрессии и общей выживаемости.

- Возраст пациентов, группа риска по шкале DIPSS, предшествующая терапия интерфероном, количество лейкоцитов, тромбоцитов, уровень гемоглобина, степень фиброза костного мозга перед началом таргетной терапии значимо **вливают** на показатели выживаемости без прогрессии и общей выживаемости пациентов с первичным и вторичным миелофиброзом, получающих руксолитиниб. Терапия гидроксикарбонидом в анамнезе имеет значение для показателя выживаемости без прогрессии. Вариант миелофиброза достоверно влияет на общую выживаемость.

- Вариант драйверной мутации, динамика аллельной нагрузки JAK2 в процессе лечения, тип значимых недрайверных мутаций (патогенные, неопределенного значения, доброкачественные), наличие мутаций генов группы высокого риска и SETBP1, количество патогенных мутаций значимо **вливают** на показатели выживаемости без прогрессии и общей выживаемости больных с миелофиброзом, принимающих руксолитиниб. Аллельная нагрузка CALR при назначении руксолитиниба, количество патогенных мутаций, наличие патогенных мутаций гена ASXL1 достоверно влияют на общую выживаемость.

- результаты диссертационного исследования **интегрированы** в клиническую практику врачей-гематологов ИМД ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П.Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы».

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что исследование проведено на высоком методическом уровне с использованием современных методов диагностики. Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием современных методов. Достоверность полученных данных обеспечена достаточным количеством наблюдений. Выводы и практические рекомендации научно обоснованы, соответствуют целям и задачам исследования.

Личный вклад соискателя состоит в участии на всех этапах выполнения диссертационной работы: в разработке дизайна исследования, в соответствии с которым осуществлялось клинико-лабораторное обследование пациентов, изучение данных анамнеза, их динамическое наблюдение, оценка эффективности терапии, создании базы данных и статистической обработке полученных результатов, непосредственном участии в лечении пациентов, апробации и анализе полученных результатов исследования, подготовке публикаций по выполненной работе и представлении результатов исследования на научных конгрессах и конференциях.

В рамках дискуссии оппонентами были заданы следующие вопросы:

Вопросы оппонента Шуваева В.А.:

1. В обзоре литературы автор приводит сведения о перечне прогностических шкал, в том числе DIPSS+, MIPSS, MIPSS70, MIPSS70+, MIPSS70+ v2.0, GIPSS. Перечня использованных методов, в том числе

расширенного генетического обследования достаточно для использования данных шкал, однако в диссертационном исследовании для оценки влияния на исходы заболевания использовалась только шкала DIPSS. Чем обусловлен данный выбор? Также в обзоре литературы MYSEC-PM специально разработанной для прогноза выживаемости пациентов с посттромбоцитемическим и постполицитемическим миелофиброзом, однако при оценке выживаемости без прогрессии оценивался срок жизни пациентов от даты начала терапии до прогрессии миелофиброза или бластной трансформации или смерти по этим причинам, или, в случае отсутствия прогрессии также до даты последнего визита больного. Конкретизируйте, пожалуйста, критерии прогрессии миелофиброза с учетом того, что морфологическая оценка костного мозга в динамике в исследовании систематически не проводилась.

2. Для оценки важности прогностической значимости уровня лейкоцитов в момент начала таргетной терапии, как пороговое значение автор использовал уровень лейкоцитов $15 \times 10^9/\text{л}$. Что послужило выбором такого порогового уровня, предшествовало ли ему проведение ROC-анализа?

3. По представленным соискателем данным тройной негативный статус и наличие патогенных мутаций отрицательно влияют на выживаемость без развития бластного криза, равно как и на общую выживаемость пациентов при лечении руксолитинибом. В обзоре литературы автором приводятся сведения о том, что около 80% пациентов с тройным негативным статусом имеют патогенные недрайверные мутации. Представляет интерес какая доля пациентов с тройным негативным статусом, включенных в диссертационное исследование по данным NGS имели патогенные мутации и имелись ли отличия в общей и беспрогрессивной выживаемости у пациентов с тройным негативным статусом с наличием патогенных мутаций и их отсутствием.

4. Конкретизируйте, пожалуйста, перечень клинико-лабораторных параметров нуждающийся в оценке у пациентов с миелофиброзом для

прогнозирования ответа на таргетную терапию руксолитинибом в соответствии с практической рекомендацией 1.

5. Какой перечень генов Вы рекомендуете включать в NGS-исследование для выявления молекулярно-генетических предикторов недостаточного ответа на таргетную терапию руксолитинибом в соответствии с практической рекомендацией 2.

Соискатель Мурзабекова Марет Ахметовна аргументированно ответила на все задаваемые в ходе заседания вопросы. В ходе дискуссии не возникло сомнения в высокой значимости, актуальности и новизне работы.

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

Диссертация Мурзабековой Марет Ахметовны на тему: «Клинико-лабораторные и генетические предикторы эффективности долгосрочной таргетной терапии первичного и вторичного миелофиброза» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой решена актуальная научная задача по оценке эффективности долгосрочной таргетной терапии первичного и вторичного миелофиброза, и, которая соответствует критериям, установленным требованиями пунктов 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 (в действующей редакции со всеми изменениями и дополнениями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

На заседании диссертационного совета 21.1.025.01 от 29 апреля 2025 года принято решение присудить Мурзабековой Марет Ахметовне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 23 человек, из которых 9 докторов наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови, участвовавших в заседании, из 28 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение учёной степени – 23, против присуждения учёной степени – 0.

Председатель диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

Галина Анатольевна Новичкова

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук

Николай Владимирович Жуков



29.04.2025г.