

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.028.01 (Д 208.054.03),
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИМЕНИ В.А. АЛМАЗОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА
МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 04.06.2025 № 44

О присуждении Диникиной Юлии Валерьевне, гражданину Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Оптимизация оказания помощи детям с рецидивирующими и рефрактерными медуллобластомами на основе стратификации факторов риска и оценки исходов терапии» по специальностям 3.1.21. Педиатрия, 3.1.6. Онкология, лучевая терапия принята к защите 26.02.2025г., протокол №38 диссертационным советом 21.1.028.01 (Д 208.054.03), созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова д. 2, приказ Минобрнауки России №1617/нк от 15.12.2015 (ред. в соответствии с приказом Минобрнауки России о внесении изменений от 25.01.2022 № 75/нк).

Соискатель Диникина Юлия Валерьевна 13 марта 1986 года рождения.

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Оптимизация методов сохранения фертильности у девочек с онкологической патологией» защитила в 2012 г. в диссертационном совете, созданным при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный

центр радиологии и хирургических технологий» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Работает заведующим отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена в научно-исследовательской лаборатории детской нейроиммуноонкологии Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультанты:

доктор медицинских наук, профессор Никитина Ирина Леоровна, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт медицинского образования, лечебный факультет, кафедра детских болезней с клиникой, заведующий;

доктор медицинских наук, профессор Желудкова Ольга Григорьевна, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы», научно-организационный отдел, главный научный сотрудник.

Официальные оппоненты:

Харитоновна Любовь Алексеевна - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт

непрерывного образования и профессионального развития, факультет дополнительного профессионального образования, кафедра педиатрии с инфекционными болезнями у детей, заведующий кафедрой;

Мазур Лилия Ильинична - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной педиатрии, заведующий кафедрой;

Виноградова Юлия Николаевна - доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел лучевых и комбинированных методов лечения, главный научный сотрудник дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва), в своем положительном отзыве, подписанном **Захаровой Ириной Николаевной**, доктором медицинских наук, профессором, заслуженным врачом РФ, заведующим кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского и **Поляковым Владимиром Георгиевичем**, доктором медицинских наук, профессором, академиком РАН, заведующим кафедрой детской онкологии имени академика Л.А. Дурнова, указала, что диссертационная работа Диникиной Ю.В. является законченным и самостоятельным научно-квалификационным исследованием, решающим актуальную проблему совершенствования подходов к оказанию медицинской помощи пациентам детского возраста с рецидивирующей/рефрактерной медуллобластомой.

Принципиальных замечаний отзывы не содержат.

В отзыве официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Мазур Л.И. содержится 2 вопроса (отзыв прилагается, в ходе заседания получены аргументированные ответы).

В отзыве официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Виноградовой Ю.Н. содержится 3 вопроса (отзыв прилагается, в ходе заседания получены аргументированные ответы).

Соискатель имеет 125 (875/583) опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 39 (301/207) работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 31 (203/154) работа. В этих публикациях в полной мере отражены основные и наиболее значимые результаты диссертационного исследования. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем работах, авторском вкладе в эти работы и выходных данных публикаций.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Диникина Ю.В. Применение высоких доз метотрексата у детей с онкологическими заболеваниями: особенности сопроводительной терапии, оценка токсичности / Диникина Ю.В., Смирнова А.Ю., Голубева К.М., Червонюк Ю.Е., Дохина Н.Н., Егоров А.С., Белогурова М.Б.// Российский журнал детской гематологии и онкологии. Т.5, №2. – Москва. – 2018г. – С. 11-18.
2. Диникина Ю.В. Диагностическое значение прокальцитонина у детей с инфекционными осложнениями в период постцитостатической нейтропении: данные одного центра и обзор литературы/ Диникина Ю.В., Тошина Ю.К., Белогурова М.Б.// Онкогематология. Т.15, №1. – Москва. - 2021г. – С. 65-72.
3. Смирнова А.Ю. Протонная лучевая терапия у пациентов детского возраста с опухолями центральной нервной системы: особенности метода, анализ клинических данных/ Смирнова А.Ю., Радулеску Г.Г., Воробьев Н.А., Безъязычная И.В., Мартынова Н.И., Моргачева Д.А., Белогурова М.Б., Диникина Ю.В.// Российский журнал детской гематологии и онкологии. Т.9, №4. - Москва. -2022г. – С.11-26.
4. Диникина Ю.В. Фармакогеномика в детской онкологии: возможности преодоления токсичности противоопухолевой терапии/ Диникина Ю.В.,

- Имянитов Е.Н., Белогурова М.Б., Никитина И.Л.// Лечащий врач. Т. 26, №2. – Москва. – 2023г. – С.50-56.
5. Диникина Ю.В. Высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при рецидивах опухолей ЦНС: актуальные вопросы и эффективность/ Диникина Ю.В.// Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. Т.102, №3. – Москва. – 2023г. - С. 137-144.
 6. Диникина Ю.В. Клинические аспекты молекулярно-генетического тестирования в детской онкологии/ Диникина Ю.В., Имянитов Е.Н., Суспицын Е.Н., Желудкова О.Г., Никитина И.Л., Белогурова М.Б.// Медицинский совет. Т.17, №22. – Москва. – 2023г. – С. 122-128.
 7. Рыжова М.В. Принципы современной диагностики опухолей головного мозга у детей, определяющие назначение лекарственной терапии/ Рыжова М.В., Ольхова Л.В., Шишкина Л.В., Голанов А.В., Желудкова О.Г., Кумирова Э.В., Кисляков А.Н., Скобеев Д.А., Белогурова М.Б., Диникина Ю.В., Забродская Ю.М., Григоренко В.А., Друй А.Е., Папуша Л.И.// Российский журнал детской гематологии и онкологии. Т.10, №2. - Москва. -2023г. – С.71-76.
 8. Тошина Ю.К. Нейротрофический кератит, сопутствующий опухоли ЦНС у ребенка: клинический случай/ Тошина Ю.К., Болотникова И.В., Горкин А.Е., Смирнова А.Ю., Диникина Ю.В.// Вопросы онкологии. Т.70, №2. – Санкт-Петербург. – 2024г. – С.390-396.
 9. Диникина Ю.В. Метрономная химиотерапия в детской нейроонкологии: взгляд на проблему/ Диникина Ю.В., Желудкова О.Г., Рыжова М.В., Ольхова Л.В., Корнеев Д.Ю., Белогурова М.Б.// Современная онкология. Т. 26, №2. – Москва. – 2024г. - С.238-246.
 10. Лапаева С.И. Клиническое значение реактивации герпесвирусных инфекций у детей с онкологическими заболеваниями/ Лапаева С.И., Тошина Ю.К., Диникина Ю.В.// Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. Т.103, №3. – Москва. – 2024г. – С. 31-41.
 11. Диникина Ю.В. Актуальные вопросы мультидисциплинарного наблюдения детей с медуллобластомой на педиатрическом участке/ Диникина Ю.В., Никитина И.Л., Желудкова О.Г., Леонова И.А., Образцова Г.И., Башнина Е.Б., Косенкова Т.В.// Медицинский совет. Т.18, №11. – Москва. – 2024г. – С. 275-284.

12. Диникина Ю.В. Аспекты диагностики эмбриональных опухолей центральной нервной системы у детей: что должен знать детский врач? / Диникина Ю.В., Смирнова А.Ю., Осипов Н.Н., Спельников Д.М., Моргачева Д.А., Желудкова О.Г., Белогурова М.Б., Никитина И.Л. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. Т. 226, №6. – Москва. – 2024г. – С. 47-56.
13. Диникина Ю.В. Наследственный *TP53*-ассоциированный опухолевый синдром и медуллобластома у детей: вопросы диагностики и скрининга/ Диникина Ю.В., Желудкова О.Г., Майзенгер П.А., Никитина И.Л., Безъязычная И.В., Радулеску Г.Г., Леонова И.А., Косенкова Т.В., Образцова Г.И., Башнина Е.Б., Белогурова М.Б. // Вопросы гематологии/ онкологии и иммунопатологии в педиатрии. Т. 23, №3. – Москва. – 2024г. – С. 91-101.
14. Диникина Ю.В. Особенности педиатрического наблюдения детей с медуллобластомой (учебное пособие)/ Диникина Ю.В., Никитина И.Л., Желудкова О.Г. – Санкт-Петербург: «Печатный Цех». 2024г. – 49с.
15. Диникина Ю.В. Оценка качества жизни пациентов с анамнезом медуллобластомы в детском возрасте/ Диникина Ю.В., Никитина И.Л., Желудкова О.Г., Черников В.В., Винярская И.В., Белогурова М.Б. // Российский журнал детской гематологии и онкологии. Сборник материалов V конгресса РОДОГ, 21-23 ноября 2024г. – Москва. – 2024г. – С. 178.
16. Lygina E. Effectiveness of metronomic chemotherapy in a child with medulloblastoma: a case report/ Lygina E., Morgacheva D., Khadela A., Postwala H., Shah Ye., Dinikina Yu. // Oncology letters. V.25, №5. - 2023- P. 194

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАН, проректора по инновационной деятельности в сфере биотехнологии и медицины, профессора кафедры педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва» Балыковой Ларисы Александровны (г. Саранск);

доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАЕН, профессора кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации **Чернова Вениамина Михайловича** (г. Москва);

доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры педиатрии Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-образовательный центр медико-социальной экспертизы и реабилитации имени Г.А. Альбрехта» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации **Белогуровой Маргариты Борисовны** (г. Санкт-Петербург);

доктора медицинских наук, доцента, заведующего детским онкологическим отделением, ведущего научного сотрудника научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации **Кулевой Светланы Александровны** (г. Санкт-Петербург);

доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН, директора института гематологии, иммунологии и клеточных технологий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации **Масчана Алексея Александровича** (г. Москва).

В отзывах указано, что диссертационная работа Диникиной Ю.В. является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение важной медицинской проблемы – разработки оптимальной стратегии оказания помощи пациентам детского

возраста с рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомой, имеющей важное значение для практического здравоохранения.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их высокой научной компетентностью и большим практическим опытом в области педиатрии и детской онкологии, руководством научно-исследовательских институтов и лабораторий, клинических отделений, а также наличием соответствующих научных публикаций.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

установлены различия клинического течения медуллобластомы в разные фазы болезни (дебют/ рецидив или прогрессирование);

доказан вклад гетерогенных факторов в развитие рецидивов и рефрактерных форм медуллобластомы у пациентов детского возраста;

установлено негативное влияние синдромов предрасположенности к опухолевым заболеваниям в анамнезе у ребенка на исходы медуллобластомы у пациентов детского возраста;

предложена новая система стратификации прогностических факторов рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомы у детей;

определен наибольший вклад лучевой терапии как метода локального контроля в исходы рецидивирующей/ рефрактерной медуллобластомы у детей;

продемонстрированы спектр, частота и тяжесть ассоциированной с противоопухолевой терапией коморбидности у пациентов, перенесших лечение по поводу рецидива/рефрактерной медуллобластомы;

доказано сохранение удовлетворительного качества жизни пациентов с рецидивирующей или рефрактерной медуллобластомой после проведенных этапов второй и последующих линий терапии;

разработана новая концепция подходов к оказанию медицинской помощи пациентам детского возраста с медуллобластомой.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

раскрыты прогностические паттерны, определяющие сроки развития, вид и характер течения рефрактерной и рецидивирующей медуллобластомы у пациентов детского возраста для персонализации алгоритмов скрининга и ранней диагностики заболевания;

доказано негативное влияние анапластического гистологического варианта медуллобластомы, соматической мутации гена MYC, 3 молекулярной группы медуллобластомы, а также герминальных мутаций в генах *TP53*, *BRCA2*, *PTCH1* на исходы заболевания;

изучены различные программы системной противоопухолевой терапии у пациентов детского возраста с рефрактерными и рецидивирующими медуллобластомами и продемонстрирована эффективность и меньшая ассоциированная токсичность низкоинтенсивных режимов химиотерапии (в том числе метрономных);

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных методов статистического анализа для оценки исходов заболевания и качества жизни пациентов при рефрактерной или рецидивирующей медуллобластоме;

изложены аргументы в пользу расширения полномочий врача педиатра в осуществлении курации пациентов с диагнозом «медуллобластома» на всех этапах амбулаторного и стационарного оказания медицинской помощи с привлечением многопрофильной команды специалистов;

проведена модернизация существующего алгоритма обследования и наблюдения пациентов с медуллобластомой на различных этапах оказания медицинской помощи с обоснованием основных функций врачей педиатра и детского онколога;

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

представлены доказательства необходимости длительного наблюдения ребенка с рецидивирующей медуллобластомой после завершения первой линии противоопухолевой терапии на основании временных паттернов развития рецидивов заболевания, а также клинических и молекулярно-генетических особенностей опухоли;

установлено значение визуализирующих методов исследования в процессе мониторинга заболевания после завершения первичного лечения, так как для медуллобластомы характерно преобладание бессимптомных и метастатических случаев при прогрессировании/рецидивах опухоли;

представлены алгоритмы выбора противоопухолевой терапии второй линии у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомой с учетом особенностей основного заболевания и объема предшествующей терапии, а также обоснована необходимость применения лучевой терапии в случае рефрактерного и рецидивирующего течения медуллобластомы, в том числе повторного облучения, что сопряжено с улучшением исходов заболевания.

использованы результаты многопараметрического анализа показателей общей и беспрогрессивной выживаемости для оптимизации стратегии выбора режима противоопухолевой терапии второй линии при рефрактерных и рецидивирующих формах медуллобластомы у детей

определены ассоциации мультисистемной отдаленной токсичности препаратов с объемом проводимой противоопухолевой терапии, требующие усовершенствования подходов к выбору лечебных опций на основании индивидуальной оценки рисков, а также комплексного обследования пациентов с привлечением мультидисциплинарной команды специалистов;

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты получены на достаточном по объему материале исследования с использованием современного, адекватного цели и поставленным задачам комплекса клинических, инструментальных,

молекулярно-генетических методов диагностики и лечения;; статистический анализ данных выполнен с применением современных высокоточных программных и компьютерных систем;

теория построена на известных, проверяемых научных данных и фактах и согласуется с опубликованными результатами научных исследований;

идея исследования базируется на анализе клинической практики, обобщении мирового опыта в области педиатрии и детской онкологии, имеющихся сведений о клинических, морфологических и молекулярно-генетических детерминантах развития рефрактерных форм и рецидивов медуллобластомы, а также отсутствия стандартов противорецидивной терапии и представления о коморбидности и качестве жизни излеченных пациентов

Личный вклад соискателя состоит в активном участии во всех этапах работы: формулировании цели, создании рабочей гипотезы и разработке дизайна исследования, изучении клинических и инструментальных данных пациентов, в создании базы данных, анализе и обобщении полученных результатов, в подготовке публикаций по выполненной работе, апробировании полученных результатов на российских и международных конгрессах, в формулировании выводов, положений и практических рекомендаций, значимых для науки.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было. Соискатель Диникина Юлия Валерьевна полностью ответила на все заданные ей в ходе заседания вопросы

На заседании 04.06.2025 года диссертационный совет 21.1.028.01 (Д 208.054.03) принял решение присудить Диникиной Юлии Валерьевне ученую степень доктора медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия за решение актуальной научной задачи по обоснованию необходимости персонализированного подхода к оказанию помощи пациентам детского возраста с рецидивирующими и рефрактерными медуллобластомами.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 8 докторов наук по специальности 3.1.21. Педиатрия и 4 доктора наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 4 человека, проголосовали: за - 20, против - 0, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель
диссертационного совета
21.1.028.01 (Д 208.054.03)
профессор, член-корреспондент РАН

 Елена Николаевна Гринева

Ученый секретарь
диссертационного совета
21.1.028.01 (Д 208.054.03)
кандидат медицинских наук,
доцент



 Ирина Александровна Леонова

04.06.2025