

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Белогуровой Маргариты Борисовны на диссертационную работу Андреевой Натальи Александровны «Молекулярно-генетические основы клинической гетерогенности нейробластомы», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия; 3.1.21 – Педиатрия

### **Актуальность темы исследования**

Нейробластома (НБ) является одной из самых распространенных солидных опухолей у детей и отличается значительным разнообразием клинических проявлений и биологического поведения. Среди пациентов с НБ выделяются клинически наиболее интересные группы, которые могут быть моделями для изучения генетических особенностей НБ, это пациенты с наследственной предрасположенностью, с мультифокальным заболеванием и больные с развитием рецидива или прогрессии заболевания и/или рефрактерным течением.

Благодаря существующим на сегодняшний день стратификационным критериям возможно четкое распределение пациентов на благоприятную и неблагоприятную группы. Однако, используемые критерии не полностью учитывают молекулярно-генетические факторы, лежащие в основе биологического поведения НБ. В литературе имеется множество молекулярно-генетических исследований различных групп НБ, внутри которых определены прогностические генетические факторы. При этом, выделение рекуррентных прогностических генетических факторов вызывает сложности ввиду большого числа выявляемых патогенных вариантов, что подчеркивает сложные механизмы, задействованные в биологии НБ, и необходимость применения комплексных молекулярно-генетических исследований.

Таким образом, изучение биологических характеристик НБ в клинически разнородных группах может помочь в усовершенствовании прогностических маркеров и, соответственно, улучшении стратификационных критериев. Так, в литературе обсуждается выделение пациентов с наиболее неблагоприятным прогнозом в отдельную группу «очень высокого риска» с целью инициальной интенсификации терапии последних. Кроме того, становится актуальным и поиск мишеней для таргетной терапии.

Отдельная, очень редкая при НБ группа пациентов с семейным анамнезом и наследственной предрасположенностью активно изучается и становится очень актуальным вопросом в последнее время для врачей-педиатров при наблюдении за ребенком с НБ и его сиблингами.

В диссертационной работе Андреевой Н.А. изучены множество разнородных групп пациентов и их генетические особенности, позволяющие детским онкологам выделить пациентов, нуждающихся в углубленном изучении генетических свойств опухоли, а также тех, чья опухоль развивается в рамках различных синдромов наследственной предрасположенности. Диссертационная работа посвящена актуальной задаче – изучению молекулярно-генетических основ клинической гетерогенности НБ для усовершенствования прогностических и терапевтических подходов.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Для достижения цели и решения поставленных задач соискателем было проведено масштабное ретроспективно-проспективное клиническое исследование, в которое было включено 202 пациента, разделенных в последующем на 4 группы: пациенты с семейными и наследственными формами заболевания, пациенты с мультифокальной опухолью, пациенты с парными образцами опухоли в дебюте заболевания и в рецидиве/прогрессии

и пациенты с потенциально неблагоприятным прогнозом. Работа выполнена на высоком методическом уровне с использованием современных методов лабораторной диагностики.

Цель, задачи работы четко сформулированы и соответствуют положениям, выносимым на защиту. Все положения обоснованы в тексте диссертации. Автором впервые в рамках одного исследования представлены результаты анализа молекулярно-генетических характеристик клинических групп НБ, представляющих наибольший практический интерес. Проведен анализ генетических факторов, предрасполагающих к развитию семейных и наследственных форм НБ. Изучен характер изменений генетического профиля при развитии рецидива или прогрессии заболевания, что позволило установить значительную временную генетическую вариативность и обосновать значимость исследования материала в рецидиве опухоли для принятия терапевтических решений. Проведенный молекулярно-генетический анализ в группе высокого риска позволил выделить онкогенные варианты, которые могут рассматриваться как мишень для назначения молекулярно-направленной терапии. Показано, что одним из механизмов резистентности к проводимой терапии могут являться герминальные и соматические патогенные варианты в гене *NF1*.

Основные результаты диссертации были представлены на различных российских и международных научно-практических конференциях, а также изложены в 7 печатных работах, в том числе 4 – в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

### **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций**

Достоверность полученных результатов обусловлена большой выборкой, включающей 202 пациента с верифицированным диагнозом НБ, использованием современных методик молекулярно-генетического анализа ткани опухоли, репрезентативностью полученных данных и корректным

выбором методов статистического анализа данных в соответствии с решаемыми задачами.

Автором впервые проведено комплексное изучение молекулярно-генетических особенностей опухоли на различных клинических группах с использованием широкого спектра современных молекулярно-генетических методов исследования. На основании полученных результатов впервые был предложен алгоритм проведения дополнительной молекулярно-генетической диагностики у пациентов с НБ, который был внедрен в практику и отработан в лаборатории молекулярной онкологии и отделении клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Использованные методы исследования являются высокоинформативными, положения, выносимые на защиту, являются четко обоснованными и аргументированными. Практические результаты работы не вызывают сомнений и заключаются в генетическом консультировании при выявлении наследственных синдромов, определении показаний к проведению дополнительного генетического исследования на ткани опухоли с целью выявления мишеней для молекулярно-направленной терапии.

### **Оценка содержания диссертации и общая характеристика работы**

Работа построена в традиционном стиле и на 171 страницах содержит введение, три главы, описывающих обзор литературы, материалы и методы и проведенное исследование, заключение, выводы, практические рекомендации, список использованных сокращений и список литературы.

В вводной части автор обозначает актуальность выбранной темы, формулирует цели и задачи исследования, научную новизну и практическую ценность работы, основные положения, выносимые на защиту.

Глава «Обзор литературы» содержит достаточно глубокое исследование проблемы по данным как отечественной (7 источников), так и зарубежной (180 источников) литературы. В основном, представлены исследования, выполненные за последнее десятилетие, однако, описаны и

исследования, отраженные в литературе более раннего времени как историческая справка.

В главе «Материалы и методы» описываются критерии включения в исследование, общая характеристика включенных в исследование пациентов, на каком материале проводилось исследование, подробно описываются использованные молекулярно-генетические методы и интерпретация полученных результатов, а также методы статистического анализа.

Третья глава «Результаты» содержит подробное описание как клинических, так и молекулярно-генетических особенностей всех выделенных групп пациентов. Так, у пациентов с НБ были выявлены различные наследственные генетические синдромы, многие из которых не обладают фенотипическими особенностями и не могут быть выявлены без проведения генетического исследования. Подробно описана группа пациентов с мультифокальной НБ, как клинически, что представляет собой определенную ценность ввиду отсутствия научного материала в достаточном количестве на эту тему, а также их генетические особенности. Подчеркивается отличающийся генетический профиль различных первичных опухолей при билатеральных НБ, отражая истинно мультифокальность заболевания. При анализе пациентов с неблагоприятным прогнозом автору удалось выделить потенциальные мишени для молекулярно-направленной терапии, что является одним из основных возможностей интенсификации терапии в данной группе. Анализ парных образцов показал выраженные различия в молекулярно-генетическом профиле опухоли в дебюте заболевания и при развитии рецидива/прогрессии, что также является важным для принятия клинических решений.

Результаты диссертационного исследования были применены в клинической практике в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России при лечении пациентов с НБ препаратами молекулярно-направленного действия.

42 таблицы и 26 рисунка дополняют текстовую информацию диссертационного исследования и являются объективной иллюстрацией к представленной информации.

Заключение, выводы и практические рекомендации соответствуют проведенным исследованиям и отражают полученные результаты. В заключении автор изложил основные положения диссертационной работы. Выводы основаны на полученных статистически значимых результатах и логично следуют из содержания диссертации. Практические рекомендации сформулированы четко и понятно, что позволяет применять их в клинической деятельности.

Автореферат полностью отражает основные положения работы, наиболее важные и существенные результаты, написан с соблюдением необходимых требований.

#### **Замечания**

Принципиальных замечаний к работе нет. Имеются отдельные стилистические погрешности и опечатки, на которые указано автору. Отмеченные замечания и уточнения не снижают ценности работы.

#### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Андреевой Натальи Александровны «Молекулярно-генетические основы клинической гетерогенности нейробластомы», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия и 3.1.21 – Педиатрия, под руководством д.м.н. Качанова Дениса Юрьевича и к.м.н. Друя Александра Евгеньевича, является законченной и самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача – увеличение точности диагностики нейробластомы, прецизионная оценка риска рецидивирования опухоли и создана основа для интенсификации терапии пациентов группы

высокого риска за счет использования таргетной терапии, направленной на улучшение общей выживаемости пациентов с нейробластомой.

Представленная работа по актуальности, научной и практической значимости, объему проведенных исследований, объему публикаций исследований в рецензируемых изданиях и личному вкладу автора соответствует критериям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.13 года №842 (со всеми изменениями и дополнениям в последующих редакциях), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Андреева Наталья Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия и 3.1.21 – Педиатрия.

**Официальный оппонент:**

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая отделением химиотерапии  
(противоопухолевой лекарственной терапии) и  
комбинированного лечения опухолей у детей  
ГБУЗ «СПб КНпЦСВМП(о) им. Н.П.  
Напалкова» Минздрава России

Белогурова Маргарита Борисовна

**Адрес:** 197758, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, п. Песочный,  
Ленинградская ул., д. 68А, лит. А

**Сайт учреждения:** <http://oncocentre.ru/>

**Телефон:** +7 (812) 573-91-31

**E-mail личный:** [deton.hospital31@inbox.ru](mailto:deton.hospital31@inbox.ru)

Подпись доктора медицинских наук, профессора, Белогуровой Маргариты  
Борисовны **заверяю:**

Начальник отдела кадров

«Ю» Игнатов 2023

Игнатова Е.А.



## СВЕДЕНИЯ

### об официальном оппоненте

по защите диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Андреевой Натальи Александровны на тему «Молекулярно-генетические основы клинической гетерогенности нейробластомы», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия, 3.1.21 – Педиатрия

Ф.И.О.	Год рождения, гражданство	Место основной работы (с указанием организации, министерства, ведомства, города, должности)	Ученая степень (с указанием шифра специальности, по которой защищена диссертация)	Ученое звание (по специальности или по кафедре)	Шифр специальности и отрасли науки	Основные работы
Белогурова Маргарита Борисовна	1958, Российская Федерация	Заведующая отделением химиотерапии (противоопухолев ой лекарственной терапии) и комбинированног о лечения опухолей у детей ГБУЗ «СлбКНпЦСВМП (о) им.Н.П.Напалкова » Минздрава России г. Санкт- Петербург, поселок	Доктор медицинских наук  Докторская диссертация защищена по специальностям 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия, 3.1.21 Педиатрия.	Профессор	3.1.6 Онкология, лучевая терапия 3.1.21 Педиатрия	1. Ю.К. Тошина, Ю.В. Динкина, А.С. Егоров, А.Ю. Смирнова, <b>М.Б. Белогурова</b> . Вторичная Т-лимфобластная лимфома у ребенка после завершения противоопухолевой терапии по поводу нейробластомы: клинический случай // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2020. – Т. – 7. – № 2. – С. 115-119. – DOI 10.21682/2311-1267-2020-7-2-115-9. 2. Ю.В. Динкина, <b>М.Б. Белогурова</b> . Возможности персонализации терапии в детской онкологии: обзор литературы // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2021. – Т. – 8. – № 4. – С. 71-80. DOI – 10.21682/2311-1267-2021-8-4-71-80. 3. Д.А. Моргачева, Д.Ю. Панова, <b>М.Б. Белогурова</b> . Таргетная терапия в лечении метастатических, рецидивных и рефрактерных

Песочный, ул.  
Ленинградская, д.  
68А. Тел.  
+7(812)573-91-60,  
e-mail:  
pronkcentr@zdrav.  
spb.ru

форм саркомы Юинга и остеогенной саркомы.  
Обзор литературы // Российский журнал  
детской гематологии и онкологии. – 2021. – Т.  
8. – № 1. – С. 57-63. – DOI 10.21682/2311-1267-  
2021-8-1-57-63.

4. А.Ю. Смирнова, Ю.В. Динкина, А.А.  
Терешина, Е.П. Евсюгина, **М.Б. Белогурова**.  
Атипичный гемолитический уремический  
синдром у пациента с нейробластомой  
высокого риска: описание клинического  
случая // Онкогематология. – 2021. Т. – 16. – №  
1. – С. 31-35. – DOI – 10.17650/1818-8346-2021-  
16-1-31-35.

5. А.Ю. Смирнова, Г.Г. Радулеску, Н.А.  
Воробьев, И.В. Безъязычная, Н.И. Мартынова,  
Д.А. Моргачева, **М.Б. Белогурова**, Ю.В.  
Динкина. Протонная лучевая терапия у  
пациентов детского возраста с опухолями  
центральной нервной системы: особенности  
метода, анализ клинических данных //  
Российский журнал детской гематологии и  
онкологии. – 2022. – Т. 9. – № 4. – С. 11-26. –  
DOI 10.21682/2311-1267-2022-9-4-11-26.

6. М.В. Рыжова, Л.В. Ольхова, Л.В.  
Шишкина, А.В. Голанов, О.Г. Желудкова, Э.В.  
Кумирова, А.Н. Кисляков, Д.А. Скобеев, **М.Б.  
Белогурова**, Ю.В. Динкина, Ю.М.  
Забродская, В.А. Григоренко, А.Е. Друй, Л.И.  
Папуша. Принципы современной диагностики  
опухолей головного мозга у детей,  
определяющие назначение лекарственной  
терапии // Российский журнал детской

Не являюсь членом экспертного совета ВАК.  
На обработку персональных данных согласна  
Доктор медицинских наук, профессор

Белогурова Маргарита Борисовна

Подпись д.м.н., профессора, Белогуровой Маргариты Борисовны заверяю:

Начальник отдела кадров  
Игнатова Е.А



«11» сентября 2023 г.

Адрес: 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А, лит. А  
ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П.Напалкова»

Тел.: +7 (812) 573-91-60

Эл. почта: [pronkcentr@zdrav.spb.ru](mailto:pronkcentr@zdrav.spb.ru)

Интернет-сайт: [www.oncosentre.ru](http://www.oncosentre.ru)