



более благоприятным течением. Существующие на данный момент стратификационные критерии позволяют выделить пациентов с благоприятной опухолью в группу низкого или промежуточного риска. В зависимости от определения в соответствующую группу риска, пациенты могут получить минимальную терапию, либо программную терапию с применением цитостатических препаратов, хирургического лечения, лучевой терапии и дифференцировочной терапии 13-цис-ретиноевой кислотой. В обоих случаях, прогноз для пациентов, получивших такую терапию, оказывается благоприятным, и выживаемость составляет более 90%. Наряду с этим, существует группа пациентов, относящихся к группе высокого риска, выживаемость которых не превышает 50% несмотря на применение более агрессивных схем терапии, включающих в себя высокодозную полихимиотерапию с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. За последние годы прогноз этой группы пациентов улучшился благодаря применению иммунотерапии. Тем не менее, до сих пор почти половина пациентов группы высокого риска в дальнейшем развивает рецидив заболевания, что делает актуальной проблему поиска дополнительных способов терапии.

Учитывая наличие заметной разницы в выживаемости пациентов, интерес представляет изучение механизмов, лежащих в основе биологической гетерогенности группы высокого риска. Одним из наиболее значимых предикторов плохого прогноза у пациентов с НБ является обнаружение амплификации гена *MYSN*, выявляемой в подгруппе пациентов с наиболее агрессивным течением заболевания, требующим соответствующей интенсивной терапии. Однако, не все случаи агрессивного течения НБ могут быть объяснены наличием амплификации гена *MYSN*. В связи с этим, в настоящее время является актуальным изучение других молекулярно-генетических аспектов, которые связаны с неблагоприятным течением опухоли. На данный момент опубликованы результаты значительного числа исследований, проведенных в различных группах

пациентов с НБ, в итоге которых описаны многочисленные нуклеотидные изменения, лежащие в основе неблагоприятного течения НБ. Ввиду разнообразия выявленных отдельных молекулярно-генетических факторов невозможно экстраполировать их для стратификации пациентов. Это подчеркивает необходимость проведения комплексного изучения молекулярно-генетических изменений в опухоли.

Изучение молекулярно-генетических основ НБ с поиском драйверных событий традиционно проводится на пациентах с семейными и наследственными формами заболевания. Однако, таких пациентов сравнительно мало, что диктует необходимость сбора информации в немногочисленных группах пациентов и отдельного анализа каждой из этих групп. Также выделяются небольшие группы пациентов с потенциально другой биологией опухоли. Это пациенты с мультифокальной НБ, прогноз которых оказывается более благоприятным, несмотря на распространенность заболевания. Принимая во внимание развитие мультифокальной опухоли в более раннем возрасте и наличие нескольких первичных очагов, обсуждается роль генетической предрасположенности в развитии мультифокальной формы НБ.

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

Диссертационная работа охватывает когорту пациентов с НБ, объединяющую несколько наиболее интересных с практической точки зрения подгрупп, внутри которой был проведен комплексный молекулярно-генетический анализ ткани опухоли с применением различных методов молекулярно-генетической диагностики. Были изучены наиболее значимые для прогноза сегментарные изменения, нуклеотидные варианты, а также экспрессия гена *TERT* внутри каждой группы, что позволило наиболее полно оценить биологические характеристики опухоли. Отдельно стоит отметить изучение парных образцов опухоли, полученных во время диагностики

заболевания и при развитии неблагоприятного события не только с помощью высокопроизводительного секвенирования, но и с применением всех вышеперечисленных методов исследования. Комплексно охарактеризованы группы пациентов с семейными формами заболевания и наследственной предрасположенностью, что ранее не проводилось в российских когортах пациентов. В ходе анализа выделены молекулярно-генетические факторы для проведения молекулярно-направленной терапии и показан опыт применения соответствующей терапии на основе собственных данных. Кроме того, впервые описаны молекулярно-генетические факторы, потенциально лежащие в основе рефрактерного течения заболевания.

Достоверность полученных данных была обеспечена изучением значительного объема научной литературы, системной проработкой проблемной области, репрезентативностью выборки с анализом максимально возможного числа образцов в изучаемых группах, включающих в себя, в том числе, пациентов с наиболее редкими формами заболевания, а также тщательно проведенным анализом полученных данных. В диссертации использован обширный материал, объединяющий клинические и молекулярно-генетические сведения о 202 пациентах с НБ, проходивших этапы диагностики, лечения и катамнестического наблюдения в «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Методы статистической обработки данных выбраны корректно с учетом решаемых задач. Выводы аргументированы и соответствуют поставленным задачам и полученным результатам. Практические рекомендации вытекают из полученных данных и применяются в практической деятельности «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

#### **Соответствие содержания диссертации паспорту специальностей**

Область диссертационного исследования соответствует пунктам 2, 5, 6, 10 паспорта научной специальности 3.1.6 Онкология, лучевая терапия и пункту 5 специальности 3.1.21 Педиатрия.

## **Практическая значимость полученных автором диссертации результатов для науки и клинической практики**

Разработанные автором практические рекомендации и алгоритм молекулярно-генетической диагностики НБ позволят выявить молекулярно-генетические изменения в группах пациентов с НБ, требующих интенсификации терапии, что позволит оптимизировать существующие подходы к лечению пациентов с неблагоприятным течением НБ. Полученные данные также показали значимость проведения молекулярно-генетического анализа образца ткани опухоли, полученного в момент, который наиболее близок по времени к развитию неблагоприятного события, что позволяет выявить актуальные генетические изменения. Кроме того, проведение молекулярно-генетической диагностики позволяет выявлять синдромы предрасположенности к опухолевым заболеваниям на ранних этапах лечения и проводить на основании этого медико-генетическое консультирование всей семьи.

## **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 171 страницах машинописного текста, содержит 42 таблицы и 26 рисунков, информативно иллюстрирующих результаты выполненного исследования. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка использованной литературы. Библиографические указатели содержат 187 источников литературы, в том числе 7 отечественных и 180 иностранных. Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации.

## **Публикации**

По теме диссертационной работы опубликовано 7 научных работ, в том числе 4 статьи в журналах, входящих в перечень 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 автором цели и задачам, выбранным методам и материалам исследования, полученным результатам, а также сформулированным положениям и выводам, нет.

## **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, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных соискателем исследований решена актуальная научная задача, имеющая существенное значение для отечественной педиатрии и детской онкологии: разработка критериев, позволяющих прогнозировать рецидив заболевания, выделение мишеней для интенсификации терапии в подгруппах пациентов с неблагоприятным прогнозом, направленное, в конечном итоге, на улучшение выживаемости больных с нейробластомой. Кроме того, выделен пул пациентов с генетически обусловленным заболеванием, что подразумевает более тщательное наблюдение за пациентами с определенными генетическими синдромами и выявление нейробластомы на ранних этапах.

Диссертация Андреевой Натальи Александровны по своей актуальности, методологическому уровню, полноте проведенных исследований, научной и практической значимости соответствует требованиям пунктов 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. Таким образом, Андреева Наталья Александровна

заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6 Онкология, лучевая терапия и 3.1.21 Педиатрия.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии имени профессор Б.В.Афанасьева ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России и проблемной комиссии №1 «Онкология и регенеративной медицины (с секциями гематологии и химиотерапии, радиологии) от 20.10.2023 г., номер протокола №100.

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

Ю.А.Пунанов

Подпись руки заверяю: *Ю.А.Пунанов*  
Специалист по кадрам:  
Е.В.Руденко  
"20" 10 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

Л.С.Зубаровская

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

Подпись руки заверяю: *Зубаровская Л.С.*  
Специалист по кадрам:  
Е.В.Руденко  
"20" 10 2023 г.



В диссертационный совет Д21.1.025.01 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 Андреевой Натальи Александровны на тему «Молекулярно-генетические основы клинической гетерогенности нейробластомы», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6 Онкология, лучевая терапия и 3.1.21 Педиатрия.

Полное наименование организации	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика 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 Отчество	Пунанов Юрий Александрович – д.м.н.,

<p>ученая степень, ученое звание сотрудника, составившего отзыв ведущей организации</p>	<p>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</p>
<p>Фамилия Имя Отчество ученая степень, ученое звание сотрудника, составившего отзыв ведущей организации</p>	<p>Зубаровская Людмила Степановна – д.м.н., профессор, 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</p>
<p>Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых изданиях за последние 5 лет</p>	<p>1. П.С. Толкунова, И.В. Казанцев, А.Г. Геворгян, Т.В. Юхта, А.В. Козлов, Е.В. Морозова, В.И. Амосов, А.П. Литвинов, С.В. Лапекин, А.А. Пушкарёв, В.А. Карташов, С.А. Сафонова, Ю.А. Пунанов, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев. Длительная стабилизация заболевания после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациента с рецидивом нейробластомы. Клиническое наблюдение и обзор литературы // Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). – 2018. Т. 5. – № 1. – С. 68-72. – DOI 10.17650/2311-1267-2018-5-1-68-72.</p> <p>2. И.В. Казанцев, А.Г. Геворгян, Т.В. Юхта, П.С. Толкунова, А.В. Козлов, Т.В. Андреева, Е.В. Бабенко, М.А. Эстрина, П.С. Куга, А.П. Литвинов, С.В. Лапекин, С.А. Сафонова, Ю.А. Пунанов, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев. Высокодозная полихимиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с нейробластомой группы высокого риска: опыт НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова // Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). – 2018. Т. 5. – № 4. – С.11-</p>

20. – DOI 10.17650/2311-1267-2018-5-4-11-20.

3. И.В. Казанцев, К.В. Лепик, И.С. Моисеев, Л.С. Зубаровская. Современные возможности иммунотерапии злокачественных заболеваний у детей // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99. – № 4. – С. 8-17.

4. И.В. Казанцев, А.Г. Геворгян, Т.В. Юхта, П.С. Толкунова, А.В. Козлов, Д.А. Звягинцева, М.С. Голенкова, О.И. Богданова, А.Н. Швецов, Е.В. Морозова, И.Ю. Николаев, С.А. Сафонова, Ю.А. Пунанов, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев / Особенности клинического течения и биологических характеристик нейробластомы у подростков и молодых взрослых. Описание серии клинических случаев и обзор литературы // Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). – 2020. – Т. 7. – № 3. – С. 13-21. – DOI 10.21682/2311-1267-2020-7-3-13-21.

5. 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. – Т. 19. – № 2. – С. 129-140. – DOI 10.24287/1726-1708-2020-19-2-129-140.

6. И.В. Казанцев, А.Г. Геворгян, Т.В. Юхта, Д.А. Дроздовская, П.С. Толкунова, Е.В. Гончарова, А.В. Козлов, М.С. Голенкова, А.Н. Галимов, О.И. Богданова, Ю.А. Пунанов, А.Д. Кулагин, Л.С. Зубаровская. 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 (РЖДГиО). – 2021. – Т. 8. – № 3. – С. 14-29. – DOI 10.21682/2311-1267-2021-8-3-14-29.

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

«23» октября 2023 г



Ю.С. Полушин