

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 7 декабря 2023 года № 27 о присуждении Андреевой Наталье Александровне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.1.21. Педиатрия.

Диссертация «Молекулярно-генетические основы клинической гетерогенности нейробластомы» по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.1.21. Педиатрия в виде рукописи принята к защите 12 сентября 2023 года (протокол № 17) 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 об изменении состава).

Соискатель Андреева Наталья Александровна, 1993 года рождения, окончила в 2016 году медицинский факультет Чувашского государственного университета имени И.Н. Ульянова по специальности «Лечебное дело». С 2016 по 2018 гг. прошла ординатуру на базе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России по специальности «Детская онкология». С 2018

года по настоящее время является врачом-детским онкологом отделения клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, где осуществлялась диагностика и лечение пациентов, включенных в исследование. Экспериментальная часть исследования проведена в лаборатории молекулярной онкологии, где с 2019 года по настоящее время Андреева Н.А. совмещает практическую работу и научную деятельность в качестве научного сотрудника лаборатории молекулярной онкологии.

**Научные руководители:**

Друй Александр Евгеньевич – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Качанов Денис Юрьевич – доктор медицинских наук, заведующий отделением клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

**Официальные оппоненты:**

Белогурова Маргарита Борисовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой онкологии, детской онкологии и лучевой терапии Санкт-Петербургского государственного педиатрического университета, заведующая отделением химиотерапии (противоопухолевой лекарственной терапии) и комбинированного лечения опухолей у детей ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова» Минздрава России.

Шароев Тимур Ахмедович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель научного отдела ГБУЗ города Москвы «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы».

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию. В отзывах указано, что диссертация является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена важная научная задача, актуальная для детской онкологии и педиатрии, так как применяемые в настоящее время стратификационные критерии не обладают абсолютной чувствительностью и требуют поиска дополнительных прогностических признаков, особенно у пациентов группы высокого риска и пациентов, развивших неблагоприятное событие или обладающих рефрактерным течением заболевания. Отмечено, что в ходе работы определены молекулярно-генетические маркеры для прогнозирования неблагоприятных событий у пациентов с нейробластомой, а также продемонстрированы возможности молекулярно-направленной терапии у пациентов с неблагоприятным прогнозом заболевания. Кроме того, в ходе работы охарактеризована группа синдромов предрасположенности к опухолевым заболеваниям, при которых отмечено развитие нейробластомы, что необходимо знать практикующим педиатрам при наблюдении за пациентами и их семьями.

В отзывах оппонентами были заданы следующие вопросы:

1. Какой опухолевый материал целесообразно использовать для генетического исследования у пациентов с костно-мозговым рецидивом?
2. Вы описывается наличие у пациентов в ткани опухоли не только aberrаций *ALK*, но и других мишеней для таргетной терапии. Есть ли опыт по назначению других молекулярно-направленных препаратов пациентам с нейробластомой?

В отзывах оппонентов указано, что результаты диссертации являются уникальными. Достоверность и обоснованность выводов, представленных в работе, не вызывает сомнений, исходя из репрезентативности выборки и

значительного объема выполненных исследований, современных диагностических методик и методов статистического анализа. Практические рекомендации обоснованы и четко сформулированы. Результаты работы имеют несомненный научный и практический интерес.

Отмечено, что по своей актуальности, новизне и научно-практической значимости диссертационная работа полностью соответствует критериям пунктов 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями и дополнениями в последующих редакциях) «О порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что доктор медицинских наук, профессор Белогурова Маргарита Борисовна, является одним из ведущих специалистов как в педиатрии, так и в детской онкологии, а доктор медицинских наук, профессор Шароев Тимур Ахмедович, является ведущими специалистами в области детской онкологии. Они возглавляют профильные подразделения и кафедру, известны своими публикациями, близкими к теме настоящей диссертационной работы. Официальные оппоненты дали свое письменное согласие.

**Ведущая организация:** 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 в своём положительном отзыве, составленном доктором медицинских наук, профессором 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 Пунановым Юрием Александровичем, и доктором медицинских наук, заместителем директора по трансплантации, профессором

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 Зубаровской Людмилой Степановной, отметили, что в диссертационной работе сконцентрировано несколько наиболее актуальных с практической точки зрения групп пациентов с нейробластомой, внутри которых был проведен комплексный молекулярно-генетический анализ ткани опухоли с применением различных методов молекулярно-генетической диагностики. Были изучены наиболее значимые для прогноза сегментарные хромосомные изменения, нуклеотидные варианты, а также экспрессия гена *TERT*, что позволило наиболее полно оценить биологические характеристики опухоли. Отмечено, что на основании изучения парных образцов опухоли, полученной во время диагностики заболевания и при развитии неблагоприятного события не только с помощью высокопроизводительного секвенирования, но и с применением всех вышеперечисленных методов исследования, было зафиксировано значительное изменение молекулярно-генетического ландшафта опухоли и обоснованно были сформулированы практические рекомендации о целесообразности проведения биопсии опухоли при развитии рецидива/прогрессии заболевания. Кроме того, замечено, что комплексно охарактеризованы группы пациентов с семейными формами заболевания и наследственной предрасположенностью, что является уникальным в российской популяции пациентов. В ходе анализа выделены молекулярно-генетические факторы для проведения молекулярно-направленной терапии и показан опыт применения соответствующей терапии на собственных данных. Также впервые были предположены потенциальные молекулярно-генетические факторы, лежащие в основе рефрактерного течения опухоли.

Таким образом, диссертационная работа Андреевой Н.А. 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.

Отзыв утверждён проректором по научной работе ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им.акад. И.П. Павлова» Минздрава России, академиком РАН, доктором медицинских наук, профессором Полушиным Юрием Сергеевичем. Выбор ведущей организации обосновывается тем, что ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им.акад. И.П. Павлова» Минздрава России известен своими исследованиями и публикациями близкими по теме диссертации.

**Основные научные положения**, изложенные в диссертации и выносимые на защиту, **опубликованы** в 7 научных работах, из которых - 4 статьи в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

Общий объем публикаций 24 страницы, авторский вклад 91%. 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.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. ALK и нейробластома: от молекулярной генетики до клиники /Андреева Н.А., Друй А.Е., Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю., Варфоломеева С.Р. //Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2019. Т. 6 № 2. С. 54–60.

2. Билатеральная адренальная нейробластома: клиническая картина, подходы к диагностике, терапии и результаты лечения /Андреева Н.А., Качанов Д.Ю., Ильина Е.Ю., Щербаков А.П., Терещенко Г.В., Ликарь Ю.Н., Друй А.Е., Рощин В.Ю., Ядгаров М.Я., Шаманская Т.В. //Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020. Т. 19. № 4. С. 66-81.

3. Герминальные и соматические генетические варианты *NF1* при нейробластоме: собственный опыт и обзор литературы /Андреева Н.А., Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю., Ясько Л.А., Курникова М.А., Абасов Р.Х., Друй А.Е. //Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022. Т. 9. № 2. С. 29–38.

4. Сравнительный анализ генетического профиля нейробластомы в дебюте, рецидиве или прогрессии заболевания и определение прогностической роли генетических изменений /Андреева Н.А., Шаманская Т.В., Гегелия Н.В., Абасов Р.Х., Усман Н.Ю., Качанов Д.Ю., Друй А.Е. //Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022. Т. 21. № 4. С. 18-30.

**На автореферат диссертации поступили отзывы:**

Цаура Григория Анатольевича – доктора медицинских наук, заведующего лабораторией молекулярной биологии, иммунофенотипирования и патоморфологии Государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Областная детская клиническая больница»;

Пролесковской Инны Витальевны – кандидата медицинских наук, доцента, главного внештатного детского онкогематолога Министерства здравоохранения Республики Беларусь, заместителя директора по клинической работе ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии»;

Фасеевой Натальи Дмитриевны – кандидата медицинских наук, врача-детского онколога, врача-трансфузиолога Медицинского института им. Березина Сергея, г. Санкт-Петербург.

Отзывы положительные, без критических замечаний. 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.

Отмечено, что определена вероятность выявления синдромов предрасположенности к опухолевым заболеваниям без фенотипических особенностей в ходе исследования ткани опухоли и последующего подтверждения данных на конституциональном материале, что является важным для осуществления наблюдения за пациентом и его семьей. Также выделены маркеры неблагоприятного течения опухоли у пациентов групп наблюдения и промежуточного риска и у пациентов с рефрактерным течением заболевания, которые могут помочь в прогнозировании наступления неблагоприятного события. Выделены предиктивные молекулярно-генетические маркеры, позволяющие интенсифицировать лечение у пациентов группы высокого риска за счет использования препаратов молекулярно-направленной терапии. На примере анализа опухоли на различных этапах лечения показано существование генетической гетерогенности НБ, что обуславливает целесообразность исследования, не только материала во время первичной диагностики, но и в рецидиве / прогрессии заболевания.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- **разработана** научная концепция проведения молекулярно-генетического исследования ткани опухоли, позволившая выявить временную и пространственную молекулярно-генетическую гетерогенность нейробластомы, а также верифицировать у пациента наличие синдрома предрасположенности к опухолевым заболеваниям;
- **предложены** новые способы оценки прогноза заболевания, основанные на молекулярно-генетической гетерогенности нейробластомы; способы интенсификации терапии для пациентов с неблагоприятным прогнозом;
- **доказана** перспективность использования новых прогностических маркеров в клинической практике для определения риска рецидива заболевания, особенно, у пациентов группы невысокого риска;
- **показано** наличие закономерностей рефрактерного течения заболевания, обогащенного абберрациями в гене *NF1*;

- **введен** алгоритм проведения дополнительного молекулярно-генетического анализа ткани опухоли в практическую деятельность.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

- **доказано**, что оценка экспрессии гена *TERT* в ткани опухоли в дебюте заболевания является прогностически значимым для пациентов группы невысокого риска;

- **применительно к проблематике диссертации результативно использованы** широко применяемые на данный момент в клинической практике и новые методы молекулярно-генетического исследования ткани опухоли в рецидиве или прогрессии заболевания для поиска мишеней для молекулярно-направленной терапии и интенсификации терапии у пациентов с неблагоприятным прогнозом, исчерпавших свои терапевтические возможности;

- **изложены** клиничко-инструментальные и молекулярно-генетические особенности мультифокальной опухоли, а также аргументы для доказательства мультифокальности опухоли в неоднозначных случаях;

- **раскрыто**, что высокопроизводительное секвенирование ткани опухоли позволяет в 13,7% случаях обнаружить валидированные и потенциальные мишени для молекулярно-направленной терапии; частота встречаемости синдромов предрасположенности к опухолевым заболеваниям, у пациентов с нейробластомой может быть недооценена ввиду обогащения формами без внешних фенотипических особенностей;

- **изучены** возможности совершенствования диагностики нейробластомы и терапевтических возможностей;

- **модернизирован** подход к молекулярно-генетической диагностике нейробластомы в дебюте заболевания и рецидиве/прогрессии; терапия пациентов группы высокого риска и пациентов, развивших рецидив/прогрессию заболевания, у которых выявлены aberrации гена *ALK*;

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

- **разработаны и внедрены в практику** алгоритм проведения молекулярно-генетической диагностики нейробластомы, позволяющий определить потенциальные мишени для молекулярно-направленной терапии, прогностические маркеры и потенциально герминальные нуклеотидные варианты, требующие исключения синдрома предрасположенности к опухолевым заболеваниям;

- **определено**, что в 13,7% случаев выявляется потенциальная мишень для молекулярно-направленной терапии, во всех случаях системная прогрессия заболевания пациентов группы невысокого риска связана с гиперэкспрессией *TERT* или активацией пути RAS-RAF-MEK и блокированием пути p53, среди пациентов группы высокого риска, развивших рецидив/прогрессию заболевания, аналогичные патогенетические механизмы справедливы для 93,3% случаев;

- **созданы** модель эффективного молекулярно-генетического анализа ткани опухоли, практические рекомендации по необходимости генетического исследования ткани опухоли, наиболее приближенной к неблагоприятному событию во времени;

- **представлена** возможность проведения молекулярно-направленной терапии параллельно с химиотерапией у пациентов с нейробластомой.

#### **Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

- **теория** построена на известных проверяемых данных, согласуется с опубликованными независимыми данными по теме диссертации;

- **идея базируется** на обобщении мирового опыта по молекулярно-генетической диагностике нейробластомы и исследованию биологических свойств гетерогенности опухоли;

- **использовано** сравнение результатов, полученных автором в процессе диссертационного исследования и результатов, представленных ранее в работах, посвященных анализу генетической предрасположенности к нейробластоме, и поиску прогностических и терапевтических мишеней у пациентов с нейробластомой;

- **установлена** тесная взаимосвязь авторских и литературных данных по рассматриваемой тематике, а также их взаимодополняемость;

- **использованы** современные, высокотехнологичные методы клинико-лабораторных исследований, сбора информации и статистической обработки полученных клинических, лабораторных и диагностических данных, позволившие выполнить и представить результаты исследования на высоком научном и методическом уровне.

Личный вклад соискателя состоит:

во включенном участии автора во всех этапах научного процесса, непосредственном участии соискателя в разработке дизайна исследования, проведении научных экспериментов и получении, обработке и интерпретации данных, подготовке публикаций по выполненной работе и представлении результатов исследования на научных конгрессах и конференциях различного уровня.

В рамках дискуссии соискатель Андреева Наталья Александровна аргументированно ответила на все задаваемые в ходе заседания вопросы. В ходе дискуссии не возникло вопросов в высокой значимости, актуальности и новизне работы.

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

Диссертация представляет собой законченную научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям, удовлетворяющим требованиям пунктов 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями и дополнениями) «О порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук.

На заседании 7 декабря 2023 года диссертационный совет принял решение: за решение научной задачи – оптимизация прогностических маркеров и

терапевтических опций пациентов с нейробластомой, имеющей большое значение для развития педиатрии и детской онкологии, присудить Андреевой Наталье Александровне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из которых 8 докторов наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 4 доктора наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, из 27 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение учёной степени – 19, против присуждения учёной степени – 0, недействительных бюллетеней – 0.

Председатель диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

Галина Анатольевна Новичкова

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук

Николай Владимирович Жуков

07.12.2023

