

**УТВЕРЖДАЮ:**

Генеральный директор Федерального  
Государственного бюджетного учреждения

«НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»

Минздрава России

Доктор медицинских наук, профессор

Новичкова Г.А.

29 мая 2023 г.



### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения  
«Национальный медицинский исследовательский центр детской  
гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Диссертация на тему: «Молекулярно-генетические основы клинической гетерогенности нейробластомы» выполнена в лаборатории молекулярной онкологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России).

Андреева Наталья Александровна, 1993 года рождения, в 2016 году окончила медицинский факультет ФГБУ ВО «Чувашского государственного университета им. И.Н. Ульянова» по специальности «лечебное дело». В 2018 году окончила ординатуру по специальности «детская онкология» на базе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2023 г. в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

В период подготовки диссертации соискатель работал врачом-детским онкологом в отделении клинической онкологии и научным сотрудником в лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

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

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

**1. Актуальность темы исследования и ее связь с планом научных работ ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ:** представленная Андреевой Н.А. работа посвящена актуальной проблеме – определению молекулярно-генетических основ крайне клинически гетерогенной опухоли, нейробластомы, способной к спонтанной регрессии в одних случаях, и к агрессивному течению – в других. Такое различное поведение опухоли безусловно определяется ее биологией. Существующие на данный момент молекулярно-генетические факторы, включающие амплификацию *MYCN* и делецию *1p*, позволяют стратифицировать пациентов на три группы риска и проводить соответствующую риск-адаптированную терапию. Однако, даже при таком подходе существуют пациенты, которые развивают рецидив/прогрессию заболевания, или обладают инициально рефрактерным течением. Все это определяет актуальный интерес к молекулярно-генетическим особенностям различных клинических групп нейробластомы, позволяющих усовершенствовать стратификацию на группы риска и подобрать оптимальную терапию. Работа выполнена согласно плану научно-исследовательских работ ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Тема работы утверждена на

заседании Ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (протокол №7 от 17.11.2020).

Проведение исследования одобрено Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (протокол №6э/5-20 от 15.09.2020).

**2. Конкретное личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации:** Андреева Н.А. принимала личное участие в определении цели, задач и методов исследования, осуществлении сбора данных, систематизации полученных результатов. Автор лично участвовал в проведении молекулярно-генетических исследований, анализе полученных результатов, анализе литературных данных, статистической обработке результатов. Автореферат и научные публикации отражают основное содержание работы.

**3. Степень достоверности и новизны научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, и их практическая значимость:** научные положения и практические рекомендации, сформулированные автором в диссертации, основаны на изучении большой выборки (в исследование включено 202 пациента) с использованием современных методик молекулярно-генетического анализа ткани опухоли, а также репрезентативностью полученных данных и корректном статистическом анализе результатов в соответствии с решаемыми задачами. В работе подробно освещены все этапы исследования и применяемые методики, представлено большое количество иллюстративного материала, что делает работу воспроизводимой и проверяемой. Научные положения и выводы диссертационной работы обоснованы, аргументированы и вытекают из проведенных автором исследований, что подтверждается фактическим материалом.

**Научная новизна.** Впервые в РФ представлены результаты анализа молекулярно-генетических характеристик клинических групп нейроblastомы, представляющих наибольший практический интерес: семейные случаи нейроblastомы, муттифокальные опухоли, нейроblastома группы высокого

риска и рецидивы/прогрессии заболевания. Впервые проведен анализ генетических факторов, предрасполагающих к развитию семейных и наследственных форм нейробластомы. На основании изучения характера изменений генетического профиля при развитии рецидива или прогрессии заболевания установлена их значительная молекулярно-генетическая гетерогенность, что является важным моментом с практической точки зрения для принятия терапевтических решений. Проведенный анализ в группе высокого риска позволил выделить молекулярно-генетические факторы, которые могут рассматриваться как мишень для назначения молекулярно-направленной терапии. Впервые герминальные и соматические патогенные варианты в гене *NF1* выделены как механизм резистентности к проводимой терапии.

**Практическая значимость** исследования состоит в верификации синдромов предрасположенности к опухолевым заболеваниям среди пациентов с нейробластомой не только на основании молекулярно-генетического анализа герминального материала, но и возможность выявления потенциальных синдромов предрасположенности к опухолевым заболеваниям в ходе секвенирования ДНК ткани опухоли, не отличающихся фенотипическими особенностями. Также выделены потенциально неблагоприятные молекулярно-генетические маркеры для пациентов с нейробластомой группы наблюдения и промежуточного риска. Продемонстрирована клиническая важность временных изменений молекулярного профиля опухоли и необходимость проведения молекулярно-генетических исследований на ткани опухоли, полученной в различные фазы заболевания. Определены потенциальные мишени для молекулярно-направленной терапии пациентов с нейробластомой группы высокого риска, рецидивом/прогрессией и рефрактерным течением заболевания и продемонстрирована выполнимость данной терапии в том числе в сочетании со стандартными цитостатическими препаратами.

Работа характеризуется логичностью построения, достоверностью полученных данных, аргументированностью основных научных положений и

выводов, а также четкостью изложения. Сформулированы обоснованные выводы, базирующиеся на полученных результатах.

4. Полнота изложения материала в опубликованных работах: основные положения диссертации Андреевой Н.А. получили полное отражение в 10 работах из них – 4 статьей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для публикации диссертационных исследований.

Список основных публикаций по теме научной работы:

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 адrenaльная 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., Рошин 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.

Основные положения, промежуточные и окончательные результаты, выводы диссертационной работы были доложены на I, II, III объединенных конгрессах НОДГО и РОДО (г. Москва, 2020, 2021, 2022 гг.); XVI и XVII конференции с международным участием «Актуальные вопросы детской онкологии, гематологии и иммунологии» (г. Минск, 2021, 2022 гг.); 52 и 53

Международных конгрессах общества детских онкологов (SIOP 2020, 2021) и Международном конгрессе «Advances in Neuroblastoma Research meeting 2023» (ANR, 2023 г.) в виде устных и постерных докладов.

**Соответствие тем диссертационной работы специальности, по которой Андреева Н.А. представляется к защите:** По тематике, методам исследования, предложенным новым научным положениям, диссертация соответствует следующим пунктам паспорта специальности «Онкология, лучевая терапия» (3.1.6):

П.2 – «Исследования на молекулярном, клеточном и органном уровнях этиологии и патогенеза злокачественных опухолей, основанные на современных достижениях ряда естественных наук»;

П.5 – «Внедрение в клиническую практику достижений фармакологии в области создания и использования цитостатиков, гормонов, биологически активных препаратов»;

П.6 – «Изучение на молекулярном, клеточном и органном уровнях особенностей возникновения и развития онкологических заболеваний в детском и подростковом возрасте. Разработка и совершенствование методов диагностики, лечения и профилактики в области педиатрической онкологии»;

П.10 – «Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов»;

паспорта специальности «Педиатрия» (3.1.21):

П.5 – «Разработка научных, методологических и практических подходов к ведению детей с врожденными пороками развития, наследственно обусловленными болезнями и нарушениями обмена веществ».

Автореферат отражает основное содержание диссертации.

Диссертация Андреевой Н.А. представляет собой законченную научно-квалифицированную работу, в которой, на основании выполненных на высоком уровне исследований, решена научная проблема, имеющее важное значение для развития педиатрии: определены наследственные синдромы, при которых риск

развития нейробластомы является наиболее вероятным, а также для онкологии: усовершенствование стратификации на группы риска пациентов с нейробластомой, подбор молекулярно-направленной терапии. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные автором, теоретически обоснованы, представленные в работе результаты оригинальны, достоверны и научно обоснованы.

Диссертация Андреевой Натальи Александровны на тему «Молекулярно-генетические основы клинической гетерогенности нейробластомы» по глубине и объему проведенных исследований, высокому методическому уровню, новизне, теоретической и практической значимости полностью соответствует требованиям п.9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней № 842 от 24.09.13 (с дополнениям и изменениями в последующих редакциях) «О порядке присуждения ученых степеней» и рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия и 3.1.21 – Педиатрия.

Заключение принято на совместном заседании сотрудников отделений клинической онкологии, детской онкологии/гематологии, онкогематологии, гематологии/онкологии старшего возраста и нейроонкологии, лабораторий молекулярной онкологии и молекулярной биологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Присутствовало на заседании 30 чел. Результаты голосования: «за» - 30 чел., «против» - 0 чел., «воздержалось» - 0 чел. Протокол заседания № 3 от 25 мая 2023 г.

Заместитель главного врача по лечебной работе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, заведующая отделением онкогематологии, д.м.н., профессор  
\_\_\_\_\_ Мякова Наталья Валериевна

Подпись Мяковой Натальи Валериевны заверяю:

ученые секретарь ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, д.м.н., профессор  
\_\_\_\_\_ Спиридонова Е.А.

