

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Дрyя Александра Евгеньевича на тему «Идентификация и неинвазивная диагностика молекулярно-генетических aberrаций при периферических эмбриональных нейрогенных опухолях у детей», представленной на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия; 3.3.8. – Клиническая лабораторная диагностика

Нейробластома (НБ) – злокачественная опухоль детского возраста, происходящая из незрелых предшественников нейронов симпатической нервной системы и мозгового вещества надпочечников, характеризуется переменным клиническим течением при идентичности морфологического строения. Кроме того, на светооптическом уровне недифференцированная или низкодифференцированная НБ может иметь выраженное сходство с другими мелкокруглоклеточными опухолями детского возраста и представлять определённые сложности для дифференциальной диагностики. Данные факты указывают на особую важность молекулярно-генетических маркеров в диагностике НБ, в первую очередь, для определения агрессивности течения опухоли и прогноза заболевания. Однако существующие молекулярные факторы риска не могут в полной мере объяснить случаи неблагоприятного поведения НБ и их перечень остро нуждается в расширении.

В диссертационном исследовании А.Е. Дрyя приводятся данные о влиянии аномалий экспрессии генов и малых некодирующих РНК, а также нуклеотидных вариантов и aberrаций числа копий генов на прогноз у больных с НБ. Изучаются молекулярные механизмы созревания опухолей периферической и центральной нервных систем, приводятся убедительные доказательства универсальности данных процессов. В работе представлены результаты проспективного исследования клинической значимости данных, получаемых с помощью метода высокопроизводительного секвенирования опухолевой ДНК. Проспективно были проанализированы 270 пациентов, в

первую очередь, с НБ группы высокого риска и с рецидивирующим течением опухоли с первостепенной целью поиска мишеней для молекулярно-направленной терапии. Таковыми явились активирующие мутации в тирозинкиназном домене *ALK*, позволившие использовать соответствующие низкомолекулярные ингибиторы у 20 пациентов. Наиболее эффективным из них оказался лорлатиниб, назначенный у 12 пациентов и позволивший добиться частоты объективных ответов более 65% в сочетании с химиотерапией у предлеченных пациентов. Важной с клинической точки зрения является идентификация мутаций в гене *ATRX*, которые определяют запуск альтернативного пути удлинения теломер и достижения клеткой репликативной иммортализации. Данные мутации наиболее часто выявляются у пациентов с НБ старше 6,58 лет на момент постановки диагноза и позволяют объективизировать второй период изменения биологии НБ с переходом к «подростковым» НБ, характеризующимся индолентным прогрессирующим течением и химиорезистентностью. Было продемонстрировано негативное прогностическое значение aberrаций гена *NOTCH1*, а также возможность реализации таким агностических предикторов, как микросателлитная нестабильность и высокая мутационная нагрузка.

По теме исследования автором опубликовано 36 научных работ, в том числе 18 статей в медицинских журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией. Результаты работы были использованы при составлении национальных клинических рекомендаций для лечения пациентов с НБ, а также учебного пособия «Нейробластома у детей и подростков: эпидемиология, клиническая презентация и диагностика». Все разделы автореферата написаны логично и последовательно, принципиальных замечаний нет.

Таким образом, автореферат диссертации Др. Друзя Александра Евгеньевича «Идентификация и неинвазивная диагностика молекулярно-генетических aberrаций при периферических эмбриональных нейrogenных опухолях у детей», полностью соответствует пп. 9, 10, 11, 12, 13, 14 «Положения о порядке

присуждения учёных степеней», утверждённому постановлением правительства РФ от 24.09.2013 №842 (со всеми изменениями и дополнениями), а автор заслуживает присуждения учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия; 3.3.8. – Клиническая лабораторная диагностика.

Заместитель главного врача по лабораторной медицине ООО «ЛДЦ МИБС» д.м.н.,

Раскин Григорий Александрович

«15» мая 2025 г.

Подпись Раскина Григория Александровича заверяю

Генеральный директор



*Handwritten signature in blue ink.*

*Handwritten signature in blue ink.*

Архипкина М.М.

Общество с ограниченной ответственностью «Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем имени Сергея Березина»

Почтовый адрес места работы: 194354, г. Санкт-Петербург, ул. Есенина, д. 2, корп. 3, лит. А

Сайт учреждения: <https://ldc.ru>

Адрес электронной почты: [info@ldc.ru](mailto:info@ldc.ru)

Телефон: +7 (812) 244-00-14