

Отзыв

на автореферат диссертационной работы Дрюя 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.

Молекулярно-генетическая диагностика в настоящее время занимает важное место в диагностике злокачественных и доброкачественных опухолей у детей. Определение клинически-значимых молекулярных маркеров позволяет однозначно верифицировать диагноз, определить прогноз заболевания, а также сформулировать показания для молекулярно-направленной терапии. Периферические нейрогенные эмбриональные опухоли у детей развиваются из незрелых предшественников нейронов симпатической нервной системы и мозгового вещества надпочечников, является наиболее распространёнными солидными новообразованиями экстракраниальной локализации. Для наиболее распространённого и наиболее злокачественного варианта опухоли – нейробластомы (НБ) характерно гетерогенное клиническое поведение: от благоприятных форм, выявляющихся преимущественно на первом году жизни и склонных к дифференцировке или регрессу, до высокоагрессивных, характеризующихся высокой частотой неудач терапии, в том числе, по причине первичной химиорезистентности. Для качественного прогнозирования течения и исхода НБ применяются различные молекулярные маркёры (амплификация гена *MYCN*, делеции 1p и 11q), перечень которых расширяется с совершенствованием методик молекулярно-генетического исследования опухоли. Вновь выявляемые прогностические маркёры нуждаются в клинической валидации и установлении генотип-фенотипических корреляций, что было сделано в диссертационной работе.


В исследовании А.Е. Дрyя была продемонстрирована экспрессионная гетерогенность НБ. На основании дифференциальной экспрессии генов в образцах благоприятных и неблагоприятных форм опухоли были определены транскрипты, представленность которых в клетках опухоли позволяет прогнозировать клиническое течение заболевания. Белковые продукты данных генов задействованы в физиологических процессах нервной ткани и канцерогенезе, что определяет патогенетическое значение дифференциально экспрессируемых генов. На их основании была разработана диагностическая панель, использование которой позволит улучшить стратификацию пациентов, особенно групп низкого и промежуточного риска и позволит рекомендовать интенсификацию терапии в прогностически неблагоприятной группе. На основании экспрессионного профилирования опухолей были определены сигнальные пути, доминирующие в молекулярном патогенезе НБ, среди которых RAS-RAF-MEK и PI3K-AKT-mTOR, являющиеся перспективными для фармакологического воздействия. Активация сигнального каскада RAS-RAF-MEK была подтверждена наличием экспрессии фосфорилированной формы белков ERK, являющихся эффекторами пути, в большинстве случаев НБ вне зависимости от конвенциональной группы риска и молекулярно-генетических маркеров заболевания.

Также в группе неблагоприятных НБ отмечено глобальное снижение экспрессии множества микроРНК, среди которых онкосупрессорная микроРНК miR-128-3p. Было отмечено, что потеря экспрессии данной микроРНК является независимым негативным фактором прогноза и комплементарно дополняется активацией экспрессии гена каталитической субъединицы теломеразы *TERT*. Сочетание данных экспрессионных аномалий приводит к крайне высокому риску развития неблагоприятного события.

Автором опубликовано 36 научных работ по теме диссертации, в том числе 18 статей в медицинских журналах, рекомендованных ВАК. Результаты исследования многократно докладывались на специализированных научно-

практических конференциях всероссийского и международного уровня. Выводы и практические рекомендации диссертации логично следуют из её результатов, замечаний к оформлению автореферата нет.

Таким образом, автореферат диссертации Друя Александра Евгеньевича «Идентификация и неинвазивная диагностика молекулярно-генетических aberrаций при периферических эмбриональных нейрогенных опухолях у детей», полностью соответствует пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённому постановлением правительства РФ от 24.09.2013 №842 (с последующими изменениями и дополнениями), а автор Друй А.Е. заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия; 3.3.8. – Клиническая лабораторная диагностика.

Заведующий отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей
ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова» Минздрава России
врач-детский онколог, к.м.н., доцент  Юлия Валерьевна Диникина

Подпись Диникиной Юлии Валерьевны заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России
д.м.н., профессор  Александр Олегович Недошивин



Контактные данные

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
197341, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2
<https://www.almazovcentre.ru>
адрес электронной почты: fmrc@almazovcentre.ru;
телефон: +7 (812) 702-37-30

26  2025г.