

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 ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 17 июня 2025 года № 29
о присуждении Друю Александру Евгеньевичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия; 3.3.8. – Клиническая лабораторная диагностика

Диссертация «Идентификация и неинвазивная диагностика молекулярно-генетических aberrаций при периферических эмбриональных нейрогенных опухолях у детей» по специальностям 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия; 3.3.8. – Клиническая лабораторная диагностика в виде рукописи принята к защите 14 марта 2025 года (протокол № 8) 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, №680/нк от 09 июля 2024 об изменении состава).

Соискатель Друй Александр Евгеньевич, 1987 года рождения, в 2010 году с отличием окончил лечебно-профилактический факультет Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по

здравоохранению и социальному развитию» по специальности «Лечебное дело». Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Прогностическое значение молекулярно-генетических маркеров у пациентов с нейробластомой» по специальностям 14.01.12 «Онкология» и 14.03.10 «Клиническая лабораторная диагностика» защитил в 2015 году в диссертационном совете, созданном на базе Научно-исследовательского института онкологии имени Н.Н. Петрова.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук выполнена в лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России. В период выполнения диссертации соискатель работал в 2016-2019 гг. в должности старшего научного сотрудника лаборатории цитогенетики и молекулярной генетики, с 2019 года по настоящее время – в должности заведующего лабораторией молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Научные консультанты:

Качанов Денис Юрьевич – доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделением клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства Здравоохранения Российской Федерации;

Новичкова Галина Анатольевна - доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель ФГБУ «НМИЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Поляков Владимир Георгиевич – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, советник директора НИИ детской онкологии и гематологии

имени академика РАМН Л.А. Дурнова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Поляков Александр Владимирович – доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией, главный научный сотрудник лаборатории ДНК-диагностики, профессор кафедры молекулярной генетики и биоинформатики Федерального государственного бюджетного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»;

Суспицын Евгений Николаевич – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник научной лаборатории молекулярной онкологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцент кафедры общей и молекулярной медицинской генетики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию. В отзывах указано, что диссертация является завершённой научно-квалификационной работой, в которой решена важная научная проблема, актуальная для современной детской онкологии. Отмечено, что выявленные в работе молекулярно-генетические факторы прогноза могут быть использованы в практике детских онкологов для прецизионной стратификации пациентов на группы риска, что позволит избежать избыточной интенсивности лечения пациентов с благоприятными формами опухоли, что может привести к снижению вероятности развития и степени выраженности отдалённых побочных эффектов терапии, и, напротив, интенсифицировать лечение за счёт применения современных технологий таргетной и иммунотерапии у больных

неблагоприятной формой нейробластомы. Оба подхода направлены на увеличение долгосрочной выживаемости пациентов. Также результаты анализа данных визуализации могут послужить основой для внедрения метода количественной МРТ для предоперационного стадирования пациентов, что позволит не только оценивать хирургические факторы риска, но также анализировать структуру опухоли и прогнозировать наличие прогностически-значимых молекулярных aberrаций.

Отдельно официальными оппонентами была подчеркнута роль генетических aberrаций, выявленных методом высокопроизводительного секвенирования ДНК, и эффективность данного метода диагностики для выявления генетических вариантов не только в медицинской генетике, но также в молекулярной онкологии, где ведётся поиск соматических мутаций. Анализ опухолевой ДНК позволяет выявлять как истинно соматические, так и потенциально герминальные варианты. Выявленные методом высокопроизводительного секвенирования мутации в гене *ALK*, послужили основой проведения молекулярно-направленной терапии нейробластомы, которая продемонстрировала эффективность и хорошую переносимость в сочетании с химиотерапией у больных нейробластомой группы высокого риска и с наличием рецидива или прогрессии заболевания. Наличие повреждающих aberrаций в гене *ATR*X приводило к реализации специфического фенотипа у пациентов с НБ: опухоли развивались чаще в возрасте старше 6,58 лет, характеризовались медленно прогрессирующим течением и слабой чувствительностью к цитостатическим препаратам. Данное наблюдение указывает на ценность выявления данных aberrаций как лабораторного признака специфического клинического феномена «подростковой НБ».

В отзывах оппонентов указано, что результаты диссертации основаны на собственном репрезентативном уникальном материале. Достоверность и обоснованность выводов, представленных в работе, не вызывает сомнений, исходя из большого объема выполненных исследований, современных

диагностических (в том числе, молекулярно-генетических) методик и инструментов биоинформатической обработки данных и 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) «О порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Поляков Владимир Георгиевич является ведущим специалистом в области детской онкологии, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН Поляков Александр Владимирович – является ключевой фигурой в области молекулярной и клинической генетики, а доктор медицинских наук Суспицын Евгений Николаевич является ведущим специалистом в области молекулярной онкологии и онкогенетики. Они работают или возглавляют профильные научные и практические подразделения, 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 Российской Федерации в своём положительном отзыве, составленном 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, доктором

медицинских наук, профессором Зубаровской Людмилой Степановной, заведующим кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, доктором медицинских наук, профессором Эмануэлем Владимиром Леонидовичем и утвержденном проректором по научной работе ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктором медицинских наук, доцентом Кулагиным Александром Дмитриевичем отметила: впервые была разработана и внедрена в практику оригинальная мультигенная экспрессионная панель на платформе nCounter (NanoString), позволяющая прогнозировать клиническое течение нейробластомы при анализе фиксированной и залитой в парафиновый блок ткани опухоли, было продемонстрировано негативное прогностическое значение глобальной дисрегуляции микроРНК в клетках нейрогенных опухолей, получены данные о клиническом значении потери экспрессии онкосупрессорной микроРНК miR-128-3р, впервые в Российской Федерации продемонстрирована эффективность применения ингибиторов ALK, назначенных на основании выявления соответствующих активирующих мутаций, и позволяющих добиться объективного ответа опухоли в 66,7% случаев в сочетании с химиотерапией.

Таким образом, диссертационная работа Дрyя А.Е. по своей актуальности, новизне и научно-практической значимости соответствует критериям, удовлетворяющим требованиям пунктов 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. от 11.09.2021 г.) «О порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук.

Выбор ведущей организации обосновывается тем, что 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 Российской Федерации известен своими передовыми исследованиями и публикациями, близкими диссертации по теме.

Соискатель имеет 101 опубликованную научную работу. **Основные научные положения**, изложенные в диссертации и выносимые на защиту, **опубликованы** в 36 научных работах, из которых – 18 статей 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 389 страниц, авторский вклад более 90%. Во всех вышеуказанных работах отмечается высокая степень личного участия автора: ведение базы данных пациентов, разработка дизайна исследований, формулировка их целей и задач, проведение молекулярно-генетических методов исследования, сбор материала, установление взаимосвязи между лабораторными и клиническими параметрами, изучение и детальный анализ литературных данных, формулировка выводов и практических рекомендаций.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. **Druy, A.** Lack of micro-RNA 128A expression as a novel prognostic marker in neuroblastoma patients and combination with TERT hyperexpression to define patient outcomes / A. Druy, G. Tsaur, E. Shorikov, A. Zaychikov, Y. Olshanskaya, L. Saveliev, L. Fechina // Journal of Clinical Oncology. –2017. – Vol. 35. – N 15_suppl. – P. e22014.
2. **Druy, A. E.** Prospective investigation of applicability and the prognostic significance of bone marrow involvement in patients with neuroblastoma detected by quantitative reverse transcription PCR / A.E. Druy, E.V. Shorikov, G.A Tsaur, A.M. Popov, A.N. Zaychikov, S.N. Tuponogov, L.I. Saveliev, G.A.M Tytgat, L.G. Fechina // Pediatric blood & cancer. – 2018. – Vol. 65. – N 11. – P. e27354.

3. Андреева, Н.А. ALK и нейробластома: от молекулярной генетики до клиники / Н.А. Андреева, **А.Е. Друй**, Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов, С.Р. Варфоломеева // Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). – 2019. – Т. 6. - № 2. – С. 54-60.
4. Андреева, Н.А. Герминальные и соматические генетические варианты NF1 при нейробластоме: собственный опыт и обзор литературы / Н.А. Андреева, Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов, Л.А. Ясько, М.А. Курникова, Р.Х. Абасов, **А.Е. Друй** // Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). – 2022. – Т. 9. - № 2. – С. 29-38.
5. Андреева, Н.А. Сравнительный анализ генетического профиля нейробластомы в дебюте, рецидиве или прогрессии заболевания и определение прогностической роли генетических изменений / Н.А. Андреева, Т.В. Шаманская, Н.В. Гегелия, Р.Х. Абасов, Н.Ю. Усман, Д.Ю. Качанов, **А.Е. Друй** // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2022. – Т. 21. - № 4. – С. 18-30.
6. Саломатина, А.С. Врожденная нейробластома: обзор литературы и собственный опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева по пренатальной диагностике, клиническому течению и тактике ведения пациентов / А.С. Саломатина, Д.Ю. Качанов, О.Ю. Изотова, А.А. Пухова, В.А. Лопатина, Г.В. Терещенко, Д.М. Коновалов, В.Ю. Рошин, **А.Е. Друй**, Н.А. Андреева, Д.Т. Уталиева, Ю.Н. Ликарь, Г.С. Рабаев, С.Р. Варфоломеева, Т.В. Шаманская // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2022. – Т. 101. – № 3. – С. 122-133.
7. **Druy, A.E.** Suppressed miR-128-3p combined with TERT overexpression predicts dismal outcomes for neuroblastoma / A.E. Druy, G.A.Tsaur, E.V. Shorikov, G.A.M. Tytgat, L.G. Fechina // Cancer biomarkers: section A of Disease markers. – 2022. – Vol. 34. – N 4. – P. 661–671.
8. Тараканова, А.В. Нейробластомы очень высокого прогностического риска: гистологические, иммунофенотипические и генетические характеристики. Обзор литературы и собственные наблюдения / А.В.

- Тараканова, А.С. Шарлай, **А.Е. Друй**, Д.М. Коновалов // Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). – 2023. – Т. 10. – № 3. – С. 63-69.
9. Шарлай, А.С. Злокачественная строма? Альтернативная локализация классических генетических aberrаций в нейробластоме / А.С. Шарлай, Н.В. Гегелия, **А.Е. Друй**, Д.М. Коновалов // Архив патологии. – 2023. – Т. 85. – № 4. – С. 47-53.
10. Andreeva, N. MicroRNAs as prospective biomarkers, therapeutic targets and pharmaceuticals in neuroblastoma / N. Andreeva, N. Usman, **A. Druy** // Molecular biology reports. – 2023. – Vol. 50. – N 2. – P. 1895–1912.
11. Андреева, Н.А. Молекулярно-генетические особенности нейробластомы у пациентов подросткового возраста / Н.А. Андреева, Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов, Р.Х. Абасов, Н.В. Гегелия, **А.Е. Друй** // Успехи молекулярной онкологии. – 2024. – Т. 11. – № 2. – С. 106-115.
12. Зверев, И.А. Возможные механизмы созревания нейрогенных опухолей / И.А. Зверев, **А.Е. Друй** // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2024. – Т. 23. – № 3. – С. 176-197.
13. Терещенко, Г.В. Радиогеномика нейрогенных опухолей у детей: ретроспективное исследование / Г.В. Терещенко, В.А. Лопатина, Л.В. Земцова, Д.М. Коновалов, Н.А. Андреева, Т.В. Шаманская, Г.А. Новичкова, Д.Ю. Качанов, **А.Е. Друй** // Лучевая диагностика и терапия. – 2024. – Т. 15. – № 2. – С. 25-34.
14. Шаманская, Т.В. Нейробластома у детей и подростков: эпидемиология, клиническая презентация и диагностика / Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов, Ю.Н. Ликарь, Д.М. Коновалов, М.Э. Дубровина, А.П. Щербаков, **А.Е. Друй**, Н.А. Андреева, А.С. Шарлай. – М.: Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, 2024. – 104 с. – ISBN 978-5-6049854-2-7.

На автореферат диссертации поступили отзывы:

Кулевой Светланы Александровны – доктора медицинских наук, профессора, заведующей детским онкологическим отделением ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России;

Белогуровой Маргариты Борисовны – доктора медицинских наук, профессора, заведующей отделением химиотерапии и комбинированного лечения опухолей у детей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова» (ГБУЗ «СПб КНпЦСВМП(о) имени Н.П. Напалкова»);

Диникиной Юлии Валерьевны – кандидата медицинских наук, заведующей отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова» Минздрава России;

Раскина Григория Александровича – доктора медицинских наук, руководителя центра лабораторной медицины ООО «ЛДЦ МИБС»;

Цаура Григория Анатольевича – доктора медицинских наук, заведующего лабораторией молекулярной биологии, иммунофенотипирования и патоморфологии ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница»;

Пролесковской Инны Витальевны – кандидата медицинских наук, доцента, заместитель директора по клинике Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», Республика Беларусь.

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, в диссертации приводятся результаты анализа влияния генетических, эпигенетических и экспрессионных молекулярно-биологических маркеров на течение заболевания у пациентов с нейробластомой. Были исследованы онкогенные сигнальные пути в неопластических клетках, профиль экспрессии малых некодирующих РНК в опухолях, отличающихся клиническим поведением, а также механизмы дифференцировки злокачественных опухолей нейрального происхождения. Было доказано сходство данных механизмов для новообразований интра- и экстракраниальной локализации, объединённых общим гистогенезом. Впервые на постсоветском пространстве в рамках проспективного исследования была изучена эффективность и безопасность использования ингибиторов ALK в комбинации с химиотерапией у пациентов с нейробластомой, у которых по данным высокопроизводительного секвенирования ДНК были обнаружены мутации в гене *ALK*. В диссертационной работе была продемонстрирована значимость магнитно-резонансной томографии не только для анатомической визуализации опухоли, но также для прогнозирования наличия клинически-значимых молекулярно-генетических aberrаций в ткани опухоли.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- **разработана** система молекулярно-генетических маркеров, использование которой способно улучшить стратификацию пациентов с нейробластомой на группы риска. Также разработана оригинальная диагностическая панель, позволяющая анализировать нуклеотидные варианты и аномалии числа копий генов, задействованных в патогенезе детских солидных опухолей, включая эмбриональные нейрогенные опухоли различной степени дифференцировки;
- **доказано**, что профиль экспрессии белок-кодирующих генов и малых некодирующих РНК обладает прогностическим значением; в основе феномена созревания центральных и периферических нейрогенных опухолей лежат идентичные молекулярные механизмы, связанные с нейротрофиновым

сигнализированием и изменением активности эпигенетических модификаторов и транскрипционных факторов;

- **предложены** алгоритмы молекулярно-генетического тестирования пациентов с нейрогенными опухолями, включающие исследование экспрессионных aberrаций, нуклеотидных вариантов и аномалий числа копий генов;

- **доказана** эффективность и безопасность молекулярно-направленной терапии нейробластомы с использованием ингибиторов ALK на основании предиктивных маркеров, выявленных при помощи высокопроизводительного секвенирования ДНК;

- **показано**, что измеряемый коэффициент диффузии опухоли, оцениваемый на основании данных количественной МРТ позволяет эффективно прогнозировать гистологический тип, *MYCN* статус опухоли и агрессивность клинического течения заболевания;

- **введены** в практику диагностические панели, позволяющие исследовать экспрессионные aberrации и нуклеотидные варианты генов на основании анализа нуклеиновых кислот, выделенных из фиксированной ткани опухоли, что обладает принципиальным значением в условиях проведения национальной референс-диагностики.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- **доказано**, что гены, транскрипты которых были использованы для создания экспрессионного классификатора нейробластомы, кодируют белки, участвующие в физиологии нервной ткани (в случае благоприятных форм опухоли) и задействованы в патогенезе различных злокачественных опухолей (при неблагоприятных опухолях). Агрессивные формы нейробластомы характеризуются глобальным снижением экспрессии микроРНК и выходом многочисленных онкогенных биологических процессов из-под негативной пост-транскрипционной регуляции. Доказана общность молекулярных механизмов созревания нейробластомы и первичных опухолей ЦНС, которые объединены единым нейроэктодермальным происхождением. Продемонстрированы биологические основы второго возрастного перехода клиники нейробластомы с

формированием специфического клинико-лабораторного феномена «подростковая нейробластома»;

- **применительно к проблематике диссертации результативно использован** комплекс существующих клинических, лабораторных и визуализационных методов исследований, включая морфологические, иммуногистохимические, молекулярно-генетические технологии, а также современные методы биоинформатического и статистического анализа данных;

- **изложены** аспекты, касающиеся влияния экспрессионных (включая не кодирующие транскрипты), цитогенетических аномалий и мутаций на клиническое течение периферических нейрогенных опухолей и эффективность молекулярно-направленной терапии нейробластомы;

- **раскрыто**, что выявленные молекулярно-генетические маркеры позволяют улучшить точность стратификации пациентов с целью проведения риск-адаптированного лечения. Молекулярно-направленная терапия нейробластомы обладает эффективностью при исчерпании стандартных терапевтических опций, а также среди пациентов группы высокого риска, где вероятно неудача терапии первой линии;

- **модернизирован** подход к генетической диагностике нейрогенных эмбриональных опухолей, где помимо стандартных цитогенетических факторов риска предложено использовать экспрессионные aberrации, анализ мутаций и геномных сигнатур, а также профиль взаимодействия клеток опухоли с реактивным микроокружением для эффективного прогнозирования клинического течения заболевания и планирования инновационных методов лечения, включающих таргетную и иммунотерапию.

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

- **разработаны и внедрены в практику** алгоритм молекулярно-генетической диагностики нейробластом, диагностические панели для оценки мутационных и экспрессионных факторов риска;

- **определена** роль количественной МРТ в получении клинической информации, позволяющий эффективно прогнозировать гистологический тип нейрогенной опухоли и наличие молекулярно-генетических факторов риска, что особенно важно при невозможности получения достаточного количества биоматериала для полноценного лабораторного исследования ткани опухоли, а также для диагностики прогностически неблагоприятной нодулярной ганглионейробластомы;

- **создан** алгоритм исчерпывающей лабораторной диагностики нейробластомы, с включением высокопроизводительного секвенирования, что было сделано впервые. Разработанный подход может быть транслирован на другие солидные опухоли детского возраста, что приведет к улучшению точности диагностики и качества лечения. Включение количественной МРТ в диагностический процесс позволит осуществлять неинвазивную диагностику различных форм нейрогенных опухолей, отличающихся клиническим течением.

- **представлены** доказательства патогенетической роли молекулярных aberrаций, выявленных в настоящей работе, схожести молекулярных механизмов созревания нейрогенных опухолей различной анатомической локализации, а также высокой клинической значимости данных количественной МРТ опухоли, полученных в дебюте заболевания.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

- **результаты лабораторных исследований** получены на современном высокотехнологичном оборудовании, своевременно проходящем калибровки и контрольно-измерительные мероприятия; продемонстрирована высокая воспроизводимость количественных лабораторных показателей, полученных с помощью различных методов;

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

- **идея базируется** на обобщении передового опыта по диагностике и лечению пациентов с периферическими нейрогенными эмбриональными опухолями, а также опухолями ЦНС;

- **использовано** сравнение результатов, полученных автором в процессе диссертационного исследования и результатов, представленных ранее в работах, посвященных различным вариантам диагностики и терапии нейробластомы и других опухолей симпатической нервной системы и мозгового вещества надпочечников;

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

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

Личный вклад соискателя состоит:

в формировании цели и задач работы, формировании исследовательской выборки, разработке методик молекулярно-генетического исследования опухоли, проведении лабораторных исследований, получении, накоплении и обработке данных лабораторных тестов, обобщении и интерпретации клинических, лабораторных и рентгенологических данных, непосредственном участии в диагностике и выборе тактики лечения пациентов, путем участия в междисциплинарных консилиумах, апробации и анализе полученных результатов исследования, подготовке публикаций по выполненной работе и представлении результатов исследования на научных конгрессах и конференциях различного уровня.

В рамках дискуссии оппонентами и слушателями были заданы вопросы:

1. Каким образом может быть объяснена роль сигнального пути RAS в процессе дифференцировки нейробластомы, с одной стороны, и неблагоприятном клиническом течении заболевания, с другой?

2. На основании каких параметров устанавливалась степень онкогенности миссенс вариантов в гене *ATRX*, в том числе, при сохранении иммуногистохимической экспрессии белка?

3. Какова была частота выявления иммуногенных нейробластом с помощью экспрессионной панели и каков алгоритм применения диагностических технологий (определение мутационной нагрузки в опухоли, микросателлитной нестабильности, анализ экспрессионной панели) для определения степени иммуногенности нейробластомы?

4. Возможно ли проведение количественной оценки экспрессии гена *ODC1* при воздействии дифференцировочного агента диметилфторорнитина?

5. Ассоциировано ли повышение экспрессии генов, кодирующих белковые маркеры истощения иммунного ответа (*PD1*, *CTLA4*), с экспрессией данных белков на мембране клеток?

6. Можно ли на основании результатов анализа микросателлитной нестабильности нейробластомы делать вывод о необходимости расширения списка микросателлитных маркеров, представленных в панели Promega и их эффективности?

Соискатель Друй Александр Евгеньевич аргументированно ответил на все задаваемые в ходе заседания вопросы. В ходе дискуссии не возникло сомнений в высокой значимости, актуальности и новизне работы.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается сформулированными обоснованными выводами и практическими рекомендациями, 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 17 июня 2025 года диссертационный совет принял решение: за разработку системы молекулярно-генетических маркеров периферических эмбриональных нейрогенных опухолей у детей и создание основы для их неинвазивной диагностики присудить Друю Александру Евгеньевичу ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 23 человек, из которых 6 докторов наук по специальности 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия, из 28 человек, входящих в состав совета, а также 4 докторов наук по специальности 3.3.8. – Клиническая лабораторная диагностика, введенных в диссертационный совет для разовой защиты с правом решающего голоса, проголосовали: за присуждение учёной степени – 23, против присуждения учёной степени – 0.

Председательствующий-

Заместитель председателя диссертационного совета, член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук,

профессор

Алексей Александрович Масчан

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук

Николай Владимирович Жуков

17.06.2025

