

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Скоробогатовой Елены Владимировны на диссертационную работу Сысоева Андрея Евгеньевича «Молекулярно-генетические основы клинической гетерогенности рецидивов медуллобластомы у детей и подростков», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.1.21. Педиатрия.

Актуальность темы исследования

Рецидивы медуллобластомы остаются сложной проблемой в детской онкологии, несмотря на существенные успехи в лечении первичных форм заболевания. Согласно результатам зарубежных исследований, показатели долгосрочной выживаемости детей с рецидивами медуллобластомы являются крайне низкими, несмотря на агрессивные подходы к лечению, которые включают хирургическое удаление опухоли, облучение, ВДХТ с ауто-ТГСК. В отличие от первичных форм, при рецидивах заболевания не существует единого алгоритма ведения пациентов и стратификации на группы риска. Первым шагом для решения этих вопросов является установление корреляции между молекулярно-генетическими характеристиками опухоли и клиническими проявлениями заболевания в момент его рецидива, а также определение эффективности различных методов противорецидивной терапии. Все это определяет актуальность темы диссертационного исследования, его теоретическую и практическую значимость, а также правильность поставленной цели и задач исследования.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационное исследование Сысоева Андрея Евгеньевича является оригинальной научной работой, для достижения цели и решения задач

которой были сформированы репрезентативные группы пациентов. Положения, выносимые на защиту, полностью отражают цель и задачи исследования. Результаты, полученные с помощью современных методов статистического анализа, не вызывают сомнений. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из цели, задач и результатов исследования.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Соискателем проведен глубокий анализ литературных источников, собран достаточный клинический материал, использованы современные методы исследования. Соискатель корректно выполнил статистический анализ данных, что позволило представить достоверные результаты, выводы и рекомендации.

В ходе диссертационного исследования Сысоев Андрей Евгеньевич выделил клинически значимые особенности рецидивов медуллобластомы у детей и подростков в зависимости от молекулярно-генетических групп опухоли. Установлено, что медуллобластомы SHH чаще имеют изолированные рецидивы в опухолевом ложе, а медуллобластомы Групп 3 и 4 обычно рецидивируют с метастатическим компонентом. Наиболее ранними и агрессивными являются рецидивы медуллобластомы Группы 3. На основании результатов оценки эффективности и переносимости разных опций противорецидивного лечения предложены рекомендации по определению терапевтической тактики для детей и подростков с рецидивами медуллобластомы. Установлена равнозначная эффективность при лучшем контроле токсичности метрономной терапии МЕММАТ в сравнении с ВДХТ с ауто-ТГСК, а также важная роль лучевой терапии у каждого пациента с рецидивом заболевания.

Оценка содержания диссертации и общая характеристика работы

Диссертационная работа Сысоева Андрея Евгеньевича оформлена в классическом стиле и изложена на 159 страницах машинописного текста,

состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, указателя использованной литературы, включающего 101 отечественный и зарубежный источник. Работа иллюстрирована 52 рисунками и 63 таблицами.

В части **«Введение»** автор описывает актуальность и степень разработанности темы диссертационного исследования; формулирует цель и задачи работы; описывает степень научной новизны полученных результатов, их достоверность и практическую значимость, а также внедрение в практику отделений онкологического профиля. Помимо этого, в части **«Введение»** представлены классические подразделы о соответствии диссертационной работы паспорту специальности, данные об апробации, сведения о личном вкладе автора и публикациях основных материалов диссертационного исследования; отражена краткая характеристика объема и структуры диссертации; сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

Первая глава диссертационной работы посвящена обзору литературы, который подразделен на анализ отдельных проблем. Автором подробно раскрыт каждый подраздел главы. Последовательно приводятся сведения, описывающие зависимость клинических и прогностических различий рецидивов медуллобластомы от молекулярно-генетических характеристик опухоли, а также эффективность и переносимость противорецидивного лечения с включением лучевой терапии, ВДХТ с ауто-ТГСК, метрономной терапии МЕММАТ. На основании приведенного литературного анализа сформированы основные проблемы и продемонстрирована необходимость их решения.

Во второй главе **«Материалы и методы»** автор описывает этапы диссертационного исследования и методологию работы. В данной главе подробно приведены критерии включения и невключения в анализ, описаны основные группы пациентов, сформированные для изучения клинических

особенностей рецидивов медуллобластомы в зависимости от молекулярно-генетических характеристик опухоли и эффективности противорецидивного лечения. В этой главе соискателем описаны принципы диагностики и стадирования медуллобластомы, стратификация пациентов с первичным заболеванием на группы риска, методы определения молекулярно-генетических групп и анализа генетических маркеров опухоли, характеристика разных опций противорецидивной терапии и определение критериев оценки их эффективности, а также использованные методы статистического анализа данных и определение событий.

Третья глава **«Результаты»** включает 2 последовательных полноценных раздела, которые логично отражают основные положения, выносимые на защиту. В первом разделе автором подробно изложена характеристика 100 пациентов исследуемой группы и результаты их лечения. Продемонстрирована высокая корреляция локальных рецидивов с группой SHH, а метастатических и смешанных с Группой 3 и Группой 4. На основании самых ранних сроков развития рецидива заболевания и наихудшего показателя кумулятивной частоты смерти от прогрессии болезни установлено более агрессивное поведение рецидивов медуллобластомы Группы 3. Второй раздел третьей главы, который демонстрирует результаты анализа эффективности разных опций противорецидивного лечения, доказывает статистически значимое улучшение выживаемости пациентов при проведении лучевой терапии, особенно в случаях первого облучения при рецидиве заболевания. Кроме того, установлена равнозначная эффективность при лучшем контроле токсичности метронормной терапии МЕММАТ в сравнении с ВДХТ с ауто-ТГСК. Результаты работы подробно описаны и наглядно продемонстрированы в виде таблиц и рисунков.

В главе **«Обсуждение результатов»** автор приводит сравнительную оценку результатов исследования с результатами, описанными в литературе. Подобное изложение демонстрирует значимость полученных данных, обосновывает выводы и практические рекомендации, приведенные в

соответствующих разделах диссертационной работы.

Практические рекомендации логически вытекают из результатов проведенной работы. Соискатель указывает на важную роль молекулярно-генетических характеристик медуллобластомы в дальнейшем развитии темы исследования, направленным на разработку стратификации на группы риска и лечебно-диагностического алгоритма для детей и подростков с рецидивами заболевания. Автором представлены рекомендации по назначению лучевой терапии и метрономной терапии МЕММАТ, учитывая их преимущества для пациентов.

Проведенная диссертационная работа доказывает, что молекулярно-генетические группы медуллобластомы имеют значение для прогнозирования клинического поведения не только первичных форм заболевания, но и его рецидивов; в противорецидивном лечении важное место должно отводиться лучевой терапии и метрономной терапии МЕММАТ, которая выступает альтернативной ВДХТ с ауто-ТГСК опцией, демонстрирующей менее выраженную токсичность. Автором опубликовано 3 работы в изданиях из перечня для публикации диссертационных исследований, рекомендуемого ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Значимость работы для науки и практики

На основании проведенного анализа анатомических и временных характеристик рецидивов медуллобластомы у детей и подростков в зависимости от молекулярно-генетических групп выделены клинически значимые особенности, позволяющие прогнозировать течение и исход заболевания. На основании результатов оценки эффективности и переносимости разных опций противорецидивного лечения предложены рекомендации по определению терапевтической тактики.

Соответствие содержания автореферата основным идеям и выводам диссертации

Автореферат изложен на 41 странице машинописного текста и содержит ключевые положения, основные результаты и выводы диссертационного исследования. Оформление произведено с соблюдением необходимых требований. Автореферат в сжатой форме раскрывает суть диссертационной работы.

Замечания

Принципиальных замечаний и возражений материалы диссертации, а также сделанные автором выводы не вызывают, но формулировка практических рекомендаций представляется недостаточно полной. Практическую рекомендацию №1 можно было расширить, подробнее раскрыв значение и роль молекулярно-генетических характеристик опухоли в будущей стратификации пациентов на группы риска, а также их место в лечебно-диагностическом алгоритме. Практическая рекомендация №2 могла быть представлена в более развернутом виде с указанием крайне важного значения КСО в противорецидивном лечении. Имеются отдельные стилистические погрешности и опечатки, на которые указано автору. Отмеченные замечания и уточнения не снижают ценности работы. В целом, диссертационная работа Сыроева Андрея Евгеньевича заслуживает положительной оценки.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Сыроева Андрея Евгеньевича «Молекулярно-генетические основы клинической гетерогенности рецидивов медуллобластомы у детей и подростков», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.1.21. Педиатрия представляет собой законченную научно-квалификационную работу, выполненную автором самостоятельно под руководством доктора медицинских наук, профессора Карачунского Александра Исааковича и кандидата медицинских наук Папуша Людмилы Ивановны, в которой решена актуальная научная задача – установление

зависимости клинических особенностей и прогноза рецидивов медуллобластомы от молекулярно-генетических характеристик опухоли; улучшение результатов лечения детей и подростков с рецидивами медуллобластомы на основании изучения эффективности различных подходов к противорецидивной терапии.

Представленная диссертационная работа обладает последовательностью, практической и теоретической значимостью, содержит новые научные результаты и положения, выдвигаемые для публичной защиты. Автореферат диссертационной работы соответствует содержанию диссертации. Принципиальных замечаний нет, за исключением недостаточно полной формулировки практических рекомендаций №1 и №2, отдельных стилистических погрешностей и опечаток.

По своей актуальности, объему выполненных исследований, научно-практической значимости, объему публикаций в рецензируемых изданиях и личному вкладу автора диссертация соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 года №842 (в действующей редакции со всеми изменениями и дополнениями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Сысоев Андрей Евгеньевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.1.21. Педиатрия.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, заведующий
отделением трансплантации костного мозга
РДКБ – филиал ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России



Скоробогатова Е.В.

Адрес: 119571, Москва, Ленинский пр-т, д. 117, корп. 1

Российская детская клиническая больница – филиал федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Эл. почта: clinika@rdkb.ru

Интернет-сайт: www.rdkb.ru

Телефон рабочий: +7 495 936-91-52

Телефон личный: +7 903 533-44-85

E-mail личный: skorobog.e@mail.ru

Подпись доктора медицинских наук Скоробогатовой Елены Владимировны заверяю:

Начальник отдела кадров

РДКБ – филиал ФГАОУ ВО РНИМУ

им. Н.И. Пирогова Минздрава России

И.Н.

Комарова И.Н.



« 17 » 04

2025 г.

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте

по диссертации Сысоева Андрея Евгеньевича на тему: «Молекулярно-генетические основы клинической гетерогенности рецидивов медуллобластомы у детей и подростков» по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.1.21. Педиатрия на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Фамилия, имя, отчество	Год рождения, гражданство	Место работы, должность	Ученая степень (шифр специальности, по которой защищалась диссертация)	Основные работы по профилю оппонируемой диссертации в рецензируемых журналах
Скоробогатова Елена Владимировна	1968, Российская Федерация	Российская детская клиническая больница – филиал федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский	Доктор медицинских наук (3.1.28. (14.00.29) – Гематология и переливание крови, 3.1.21. (14.00.09) – Педиатрия)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Скоробогатова Е.В., Балашов Д.Н., Трахтман П.Е., Масчан А.А., Румянцев А.Г., Киргизов К.Г. Итоги двадцатилетнего опыта трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2011. Т. 90. № 4. С. 12-15. 2. Константинова В.В., Киргизов К.И., Пристанскова Е.А., Сидорова Н.В., Буря А.Е., Благодирова О.Л., Герасимова Ю.В., Федорова Н.И., Скоробогатова Е.В. Подходы к профилактике грибковой инфекции у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток – опыт Российской детской клинической больницы (обзор литературы и собственный опыт).

		<p>медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая отделением трансплантации костного мозга</p>	<p>Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). 2015;2(1):88-91. https://doi.org/10.17650/2311-1267-2015-1-88-91</p> <p>3. Мачнева Е.Б., Скоробогатова Е.В., Пристанскова Е.А., Константинова В.В., Буря А.Е., Ольхова Л.В., Сидорова Н.В., Мезенцева А.В., Киргизов К.И., Благонравова О.Л., Николаева Ю.А., Филина О.А., Вахлярская С.С., Скворцова Ю.В., Кондратенко И.В., Бологов А.А., Масчан А.А. Опыт трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при первичных иммунодефицитах в Российской детской клинической больнице. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2019;18(2):30-42. https://doi.org/10.24287/1726-1708-2019-18-2-30-42</p> <p>4. Масчан М.А., Скоробогатова Е.В., Шелихова Л.Н., Балашов Д.Н., Благонравова О.Л., Долгополов И.С., Субботина Н.Н., Вахонина Л.В., Фечина Л.Г., Менткевич Г.Л., Паина О.В., Геворгян А.Г., Быкова Т.А., Диникина Ю.В., Субора А.Ю., Бронин Г.О., Алянский А.Л., Новичкова Г.А., Масчан А.А., Зубаровская Л.С. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей в России: краткий обзор активности в 2015–2018 гг. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.</p>
--	--	--	---

			<p>2020;19(2):22-29. https://doi.org/10.24287/1726-1708-2020-19-2-22-29</p> <p>5. Киргизов К.И., Демьянов Г.В., Киселевский М.В., Демьянов С.В., Скоробогатова Е.В., Ершов А.В. Анализ долгосрочного наблюдения после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей, страдающих рассеянным склерозом. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2022;17(2):157-162. DOI – https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17038</p> <p>6. Желудкова О.Г., Ольхова Л.В., Рыжова М.В., Шишкина Л.В., Кушель Ю.В., Меликян А.Г., Горельшев С.К., Голанов А.В., Трунин Ю.Ю., Воробьев Н.А., Плахотина Н.А., Бойко К.Ф., Левашов А.С., Полушкина О.Б., Корнеев Д.Ю., Постникова Т.В., Бородина И.Д., Кисляков А.Н., Скобеев Д.А., Горбатовых С.В., Озеров С.С., Скоробогатова Е.В., Инюшкина Е.В., Попов В.Е., Мушинская М.В., Коваленко С.Г., Погорелов Д.Н., Юдина Н.Б., Зайчиков А.Н., Байрамгулов Р.Р., Сакур Д.Л., Минкина Л.М., Мацева Е.П., Цыренова Н.В., Гришина Е.Н., Борисова М.В., Матвеева А.Ф., Федорова Т.Б., Диникина Ю.В., Мартыненко В.В., Шапочник А.П., Юнусова И.М., Митрофанов В.А., Румянцев А.А., Фисюн И.В., Тимофеева В.Н., Шамин А.В., Марковский А.М., Быкова Г.В., Попова Н.А.,</p>
--	--	--	--

				<p>Кочукова Н.В., Останина Е.А., Пшеничникова А.А. Результаты мультицентрового исследования лечения медуллобластомы молекулярной группы WNT у детей. Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). 2023;10(3):22-40. https://doi.org/10.21682/2311-1267-2023-10-3-22-40</p>
--	--	--	--	---

Не являюсь членом экспертной комиссии ВАК. На обработку персональных данных согласна

Доктор медицинских наук (3.1.28. (14.00.29) – Гематология и переливание крови, 3.1.21. (14.00.09) – Педиатрия), заведующий отделением трансплантации костного мозга РДКБ – филиал ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Скоробогатова Е.В.

Подпись доктора медицинских наук Скоробогатовой Елены Владимировны заверяю:

Начальник отдела кадров РДКБ – филиал ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

«17» 04 2025 г.



Комарова И.Н.