

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.032.01, СОЗДАННОГО
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. БЛОХИНА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от «26» июня 2025 г., №26

О присуждении Кузнецовой Олесе Алексеевне, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Применимость мультигенных панелей на основе секвенирования следующего поколения в персонализации лечения пациентов с распространенными злокачественными опухолями» по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 1.5.7. Генетика принята к защите «17» апреля 2025 года (протокол заседания №13) диссертационным советом 21.1.032.01, созданным на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России), 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, приказ о создании диссертационного совета Министерства науки и высшего образования Российской Федерации от 11.04.2012 г., от 11.04.2012 г. №105/нк (с изменениями от 07.11.2019 г. №1072/нк, от 03.06.2021 г. №561/нк, от 25.05.2022 г. №522/нк, от 19.05.2025 г. №421/нк).

Соискатель Кузнецова Олеся Алексеевна, «11» декабря 1996 года рождения.

В 2020 году соискатель окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный

исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева» по специальности «Лечебное дело».

Работает в должности младшего научного сотрудника, врача-онколога отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2 отдела лекарственного лечения научно-исследовательского института (НИИ) клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Диссертация выполнена в отделении противоопухолевой лекарственной терапии №2 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Экзамены кандидатского минимума сданы по дисциплинам: онкология, лучевая терапия «18» января 2024 г., иностранный язык (английский) «16» июня 2023 г., история и философия науки (медицинские науки) «08» июня 2023 г., генетика «25» мая 2023 г. Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 04/2024 выдана «21» февраля 2024 года ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Научные руководители:

- доктор медицинских наук Федянин Михаил Юрьевич, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы», служба химиотерапевтического лечения, руководитель;

- кандидат биологических наук Иванов Максим Вячеславович, Общество с ограниченной ответственностью «Онкодиагностика Атлас», отдел научных исследований и разработок, руководитель.

Официальные оппоненты:

Хохлова Светлана Викторовна, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский

исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, онкологическое отделение противоопухолевой лекарственной терапии, заведующий;

Михайленко Дмитрий Сергеевич, кандидат медицинских наук, доцент, Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», лаборатория эпигенетики, ведущий научный сотрудник, кафедра онкогенетики Института высшего и дополнительного профессионального образования, заведующий

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, в своем положительном отзыве, подписанном Поддубной Ириной Владимировной, доктором медицинских наук, профессором, академиком РАН, кафедра онкологии и паллиативной медицины им. академика А.И. Савицкого, заведующий, и Юровым Иваном Юрьевичем, доктором биологических наук, профессором, членом-корреспондентом РАН, кафедра медицинской генетики, заведующий, и утвержденном Мирзаевым Каринем Бадавиевичем, доктором медицинских наук, доцентом, проректором по научной работе и инновациям, указала, что диссертационная работа Кузнецовой Олеси Алексеевны представляет собой завершённое научное исследование, в котором решена важная задача оптимизации комплексного молекулярного профилирования и персонализации лечения онкологических больных в условиях Российской Федерации. Диссертационная работа Кузнецовой Олеси Алексеевны полностью соответствует критериям, установленным п. 9 Положения «О присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (с изменениями от 16.10.2024 г. №1382 «О внесении

изменений в Положение о присуждении ученых степеней») и достойна присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 1.5.7. Генетика.

Соискатель имеет 15 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 14 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 3 работы.

В опубликованных работах отражено применение персонализированной терапии проведения комплексного молекулярного профилирования при солидных опухолях, использование общедоступных баз данных для интерпретации геномных данных, опыт проведения специализированных консилиумов, влияние мультигенного профилирования на принятие решений при запущенных опухолях.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах. Научные публикации написаны в соавторстве, при личном вкладе соискателя не менее 80%, объем научных изданий составляет 4,417 печатных листов. Статьи соискателя имеют научно-теоретический и научно-практический характер.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Степанова, М. Л. Персонализированная терапия при солидных опухолях: результаты ретроспективного многоцентрового исследования клинической применимости теста FoundationOne® Medicine / М. Л. Степанова, О. А. Кузнецова, П. С. Шило, Ф. В. Моисеенко, Н. Х. Абдулоева, Е. В. Артемьева, А. С. Жабина, М. М. Крамчанинов, Н. М. Волков, И. А. Покатаев, А. А. Румянцев, И. Л. Плакса, М. А. Гайрян, А. А. Исаев, М. В. Иванов, Ю. Ф. Садыкова, В. А. Милейко, В. В. Шамрикова, Е. В. Ледин, А. А. Трякин, М. Ю. Федянин // Тазовая хирургия и онкология. — 2022. — Т12. — №3. — С. 26-35.

2. Lebedeva, A. Utility of public knowledge bases for the interpretation of comprehensive tumor molecular profiling results / A. Lebedeva, G. Timokhin, E. Ignatova, A. Kavun, E. Veselovsky, M. Sharova, V. Mileyko, V. Yakushina, O. Kuznetsova, M. Stepanova, P. Shilo, F. Moiseenko, N. Volkov, I. Plaksa, A. Isaev, M.

Gayryan, E. Artemyeva, A. Zhabina, M. Kramchaninov, V. Shamrikova, I. Pokataev, A. Rummyantsev, E. Ledin, A. Tryakin, M. Fedyanin, M. Ivanov // *Clinical and experimental medicine*. — 2023. — №23. — P. 2663 - 3674.

3. Lebedeva, A. Evidence blocks for effective presentation of genomic findings at molecular tumor boards: Single institution experience / A. Lebedeva, O. Kuznetsova, M. Ivanov, A. Kavun, E. Veselovsky, E. Belova, V. Mileyko, V. Yakushina, P. Shilo, A. Tryakin, A. Rummyantsev, F. Moiseenko, M. Fedyanin, D. Nosov // *Heliyon*. — 2024. — №10. — e30303.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы из:

Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы, г. Москва. Отзыв подписан Титовым Константином Сергеевичем, доктором медицинских наук, профессором, ведущим научным сотрудником. В отзыве указано, что диссертация Кузнецовой О.А. является актуальным научно-квалификационным значимым завершённым трудом, в котором решена важная задача оценки клинической эффективности и оптимизации применения мультигенных панелей на основе NGS для персонализированной терапии пациентов с распространёнными злокачественными опухолями. Диссертация полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335, от 20 марта 2021 г. №426, от 11 сентября 2021 г. №1539, от 26 октября 2023 г. №1786, от 25 января 2024 г. №62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 1.5.7. Генетика.

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и

иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. Отзыв подписан Друзь Александром Евгеньевичем, кандидатом медицинских наук, заведующим лабораторией молекулярной онкологии. В отзыве указано, что диссертация Кузнецовой О.А. представляет собой законченную научную работу, вносящую вклад в развитие персонализированного подхода в онкологии и является актуальным, значимым и завершенным научно-квалификационным трудом, в котором решена важная задача комплексной оценки эффективности NGS-панелей в лечении пациентов с солидными опухолями. Диссертация полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335, от 20 марта 2021 г. №426, от 11 сентября 2021 г. №1539, от 26 октября 2023 г. №1786, от 25 января 2024 г. №62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 1.5.7. Генетика.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что Хохлова Светлана Викторовна, доктор медицинских наук, и Михайленко Дмитрий Сергеевич, кандидат медицинских наук, доцент, выбраны из числа компетентных в соответствующей отрасли науки ученых, являющихся экспертами по специальности диссертации, имеющих публикации в соответствующей сфере исследования и давших на это свое согласие.

Ведущая организация, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, выбрана как центр, широко известный своими достижениями в области клинической онкологии, способный определить научную и практическую ценность

диссертации, и имеющий ученых, являющихся безусловными специалистами по теме защищаемой диссертации, что подтверждается наличием научных трудов по рассматриваемым в диссертации проблемам.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана научная концепция, обосновывающая применение комплексного молекулярного профилирования для персонализации лечения пациентов с распространенными злокачественными опухолями, включая определение клинически значимых молекулярных альтераций и их влияния на выбор терапии;

предложены алгоритмы интеграции мультигенных панелей (FoundationOne® CDx и Solo) в клиническую практику, позволяющие оптимизировать диагностику и лечение на основе молекулярно-генетических данных;

доказано, что применение молекулярно-направленной терапии на основе комплексного молекулярного профилирования повышает частоту объективных ответов, контроль болезни и длительность ответа на терапию у пациентов с распространенными солидными опухолями;

введены в практику рекомендации по проведению специализированных консилиумов (Molecular Tumor Board), способствующих эффективной интерпретации результатов комплексного молекулярного профилирования и принятию клинических решений.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны положения, расширяющие представления о роли молекулярно-генетического профилирования в оптимизации лечения злокачественных опухолей, включая анализ спектра альтераций и их клинической значимости;

Применительно к проблематике диссертации результативно **использованы** методы секвенирования следующего поколения (NGS), интерпретация результатов, оценка корреляции молекулярного профиля опухоли с клиничко-

морфологическими характеристиками и прогноза заболевания с учетом вида применяемого лечения с использованием методик современного статистического анализа;

изложены теоретически обоснованные аргументы необходимости проведения комплексного молекулярного профилирования в отдельных подгруппах пациентов, а также необходимость создания экономически эффективной панели для комплексного молекулярного профилирования.

раскрыты преимущества детального молекулярно-генетического анализа для персонализации терапии, включая оценку биомаркеров уровня ESCAT I-V;

изучены особенности применения мультигенных панелей в реальной клинической практике, включая сравнительный анализ эффективности панелей FoundationOne® CDx и Solo;

проведена модернизация подходов к интерпретации результатов комплексного молекулярного профилирования с использованием общедоступных баз данных и разработкой методологии специализированных консилиумов.

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

разработаны и внедрены алгоритмы молекулярной диагностики и лечения, основанные на данных комплексного молекулярного профилирования, позволяющие повысить эффективность терапии у пациентов с распространенными солидными опухолями;

определены критерии отбора пациентов для проведения комплексного молекулярного профилирования, включая прогностическую модель, учитывающую число линий терапии, функциональный статус и возможность проведения специализированных консилиумов;

созданы и представлены практические рекомендации по минимизации объема профилирования без потери клинической значимости, включая список из 25 ключевых генов и биомаркеров (MSI, PD-L1).

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Результаты получены на основании высокотехнологичного молекулярно-генетического и биоинформатического анализа, а также в результате интерпретацией отчетов комплексного молекулярного профилирования.

теория основана на детальном анализе современных литературных данных о применимости комплексного профилирования на основе секвенирования следующего поколения и необходимости назначения молекулярно-направленной терапии, а также основывается на информации из обновляющихся и проверяемых баз данных генетических вариантов и соответствует последним достижениям в области онкологии и молекулярной генетики.

идея базируется на ретроспективном анализе клинических данных 448 пациентов, прошедших комплексное молекулярное профилирование в пяти медицинских центрах Российской Федерации;

использованы высокотехнологичные методы генетического тестирования, результаты которых анализировались в сравнении и с данными литературы в рамках ретроспективного анализа, а также современные методы статистического анализа (пакеты Microsoft Excel и IBM SPSS Statistics), включая метод Kaplan-Meier и регрессионный анализ пропорциональных рисков по Cox;

установлена эффективность применения комплексного молекулярного профилирования при солидных злокачественных новообразованиях, а также выявлена группа пациентов, которым проведение молекулярно-направленной терапии на основании отчета о профилировании будет наиболее целесообразным. В результате сравнения результатов, полученных автором, и данных литературы установлено качественное и количественное соответствие результатов исследования данным независимых источников.

Личный вклад соискателя состоит в самостоятельном проведении анализа литературы, разработке дизайна исследования, сборе и обработке данных, статистическом анализе, интерпретации результатов и подготовке публикаций.

Соискатель лично участвовал в создании базы данных, проведении специализированных консилиумов и формулировании выводов.

Диссертационная работа является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием, в котором сформулированы научные и практические положения, совокупность которых может быть квалифицирована как решение важной научной задачи повышения эффективности персонализированного лечения пациентов с распространенными злокачественными опухолями, имеющей значение для развития онкологии.

Диссертация Кузнецовой Олеси Алексеевны посвящена актуальной теме, имеет важное научно-практическое значение и соответствует всем требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335, от 20 марта 2021 г. №426, от 11 сентября 2021 г. №1539, от 26 октября 2023 г. №1786, от 25 января 2024 г. №62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

Соискатель Кузнецова Олеся Алексеевна ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы д.м.н., доцента Трякина А.А., д.м.н., профессора Чурносова М.И., д.м.н., профессора Асанова А.Ю., д.м.н., профессора, члена-корреспондента РАН Заридзе Д.Г. и привела собственную аргументацию.

На заседании «26» июня 2025 года диссертационный совет принял решение за решение научной задачи – повышения эффективности выявления и аннотации генетических вариантов для назначения персонализированной таргетной терапии при онкологических заболеваниях при применении секвенирования следующего поколения, имеющей значение для развития онкологии, Кузнецовой О.А. ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 14 докторов наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия «медицинские науки», участвовавших в заседании, из 25 человек,

