

## **ОТЗЫВ**

**доктора медицинских наук, профессора, ведущего научного сотрудника  
ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ Титова Константина Сергеевича на  
автореферат диссертационной работы Кузнецовой Олеси Алексеевны на тему:  
«Применимость мультигенных панелей на основе секвенирования следующего  
поколения в персонализации лечения пациентов с распространенными  
злокачественными опухолями», представленной на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая  
терапия; 1.5.7. Генетика.**

Персонализация лечения онкологических пациентов с использованием мультигенных панелей на основе секвенирования следующего поколения (NGS) представляет собой одно из наиболее перспективных направлений современной онкологии. Однако, несмотря на прогресс в технологиях, внедрение комплексного молекулярного профилирования (КМП) в клиническую практику сталкивается с рядом ограничений: высокая стоимость, отсутствие единых стандартов интерпретации данных, недостаточная доступность мультидисциплинарных консилиумов (Molecular Tumor Board, МТВ) и неоднозначная клиническая польза для некоторых групп пациентов. В России эти проблемы усугубляются ограниченным использованием NGS в рутинной диагностике и отсутствием четких рекомендаций по отбору пациентов для молекулярно-направленной терапии (МНТ).

Диссертационная работа Кузнецовой О.А. направлена на решение этих проблем путем анализа эффективности использования мультигенных панелей (FoundationOne® CDx и Solo Комплекс) в реальной клинической практике. Исследование сочетает ретроспективный анализ данных пациентов с разработкой практических алгоритмов для оптимизации применения КМП. Впервые в России на таком масштабном материале (448 пациентов) проведена оценка частоты выявления клинически значимых мутаций, влияния молекулярного профилирования на выбор терапии и отдаленные результаты лечения в когортах пациентов в зависимости от нозологии. Особую ценность представляет создание прогностической модели для отбора пациентов, которые с наибольшей вероятностью получают пользу от МНТ, а также предложение сокращенного

списка генов для экономически эффективного профилирования. Кроме того, в работе рассматривается вопрос оптимизации подхода к рекомендациям по выявленным альтерациям не только на основании автоматического присвоения альтерации шкалы уровня таргетируемости по шкале ESCAT, но и с помощью поиска данных в общедоступных базах данных, сравнивается полнота получения информации в зависимости от источника. Эти результаты имеют важное значение для внедрения персонализированного подхода в российскую онкологическую практику.

Научная обоснованность полученных результатов, ключевых положений и выводов диссертационного исследования подтверждается: значительным объемом клинического материала (448 пациентов), включающим детальную характеристику клинико-морфологических и молекулярно-генетических параметров; анализом долгосрочных исходов лечения; использованием современных методов статистического анализа; а также согласованностью полученных данных с результатами международных исследований в области персонализированной онкологии.

Основные результаты исследования и вытекающие из них выводы и положения отражены в 14 опубликованных работах, из них 3 – в научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. Автореферат диссертации написан и оформлен в классическом стиле, структурирован, иллюстрирован в виде рисунков и таблиц, отражает все этапы исследования и дает полное представление о проделанной работе. Концепция автореферата, цели, задачи и представленные результаты соответствуют шифру специальностей 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 1.5.7. Генетика.

Принципиальных замечаний по автореферату нет.

Таким образом, огласно представленному автореферату, диссертационная работа Кузнецовой Олеси Алексеевны «Применимость мультигенных панелей на основе секвенирования следующего поколения в персонализации лечения пациентов с распространенными злокачественными опухолями» является актуальным научно-квалификационным значимым завершенным трудом, в котором решена важная задача оценки клинической эффективности и оптимизации применения мультигенных панелей на основе NGS для персонализированной терапии пациентов с распространенными злокачественными 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 года №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.

Ведущий научный сотрудник

ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ,

д.м.н., профессор



Титов Константин Сергеевич

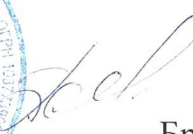
25.04.2025г.

*Согласен на сбор, обработку, хранение  
и передачу моих персональных данных*

Подпись д.м.н., профессора Титова К.С. заверяю

Заместитель главного врача по кадрам

ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ



Брызгалова Нонна Анатольевна

*Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина» департамента здравоохранения города Москвы (ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ). 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5. Тел. +7 (499) 490-03-03; [glavbotkin@zdrav.mos.ru](mailto:glavbotkin@zdrav.mos.ru)*

## ОТЗЫВ

**кандидата медицинских наук, заведующего лабораторией молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Друзя Александра Евгеньевича на автореферат диссертационной работы Кузнецовой Олеси Алексеевны на тему: «Применимость мультигенных панелей на основе секвенирования следующего поколения в персонализации лечения пациентов с распространенными злокачественными опухолями», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 1.5.7. Генетика.**

Развитие молекулярной онкологии в последние годы характеризуется активным внедрением технологий высокопроизводительного секвенирования. Однако их практическое применение сталкивается с рядом объективных сложностей: неоднозначностью интерпретации результатов, высокой стоимостью исследований и вариабельностью доступных диагностических подходов. Проведенное Кузнецовой О.А. исследование затрагивает эти актуальные вопросы, предлагая возможные пути их решения.

С методологической точки зрения работа актуальна, своевременна и, безусловно, заслуживает внимания. Автор провела сравнительный анализ двух распространённых диагностических панелей (FoundationOne® CDx и Solo) на основе секвенирования следующего поколения (NGS), применяемых на сегодняшний день в онкологической практике, а также предложила оригинальную систему оценки возможности назначения молекулярно-направленной терапии (МНТ). Разработанный алгоритм, учитывающий критерии ESCAT, доступность препаратов в России и данные об эффективности терапии, может способствовать стандартизации молекулярно-генетической диагностики опухолей. С позиции практической генетики представляет интерес предложение по оптимизации перечня исследуемых генов. Сокращение их числа до 25 ключевых мишеней, обоснованное в работе, может сделать генетическое тестирование более экономически эффективным и доступным. Также заслуживает внимания

проведенный анализ ограничений общедоступных баз данных, который указывает на необходимость развития отечественных систем интерпретации результатов.

Научная обоснованность работы подтверждается достаточным для выполнения статистической гипотезы выборки, комплексным анализом клинических данных, использованием современных статистических методов, сопоставлением полученных данных с международным опытом. Практическая значимость исследования проявляется в разработанных рекомендациях: критерии отбора пациентов для МНТ, подходы к организации молекулярных консилиумов, оптимизированный набор генов для диагностики.

Результаты проведенного исследования нашли отражение в 14 научных публикациях, включая 3 статьи в журналах, входящих в перечень ВАК. Автореферат выполнен в соответствии с установленными требованиями: имеет четкую структуру, содержит необходимые иллюстративные материалы (таблицы и рисунки), полностью отражает дизайн исследования и полученные данные. Содержательная часть работы, включая постановку целей, задач и представленные результаты, полностью соответствует заявленным специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 1.5.7. Генетика.

Принципиальных замечаний по автореферату нет.

Согласно представленному автореферату, диссертационное исследование Кузнецовой О.А. представляет собой законченную научную работу, вносящую вклад в развитие персонализированного подхода в онкологии и является актуальным, значимым и завершённым научно-квалификационным трудом, в котором решена важная задача комплексной оценки эффективности NGS-панелей в лечении пациентов с солидными опухолями.

На основании прочитанного автореферате можно сделать вывод о том, что диссертация Кузнецовой О.А. 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 года №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.

Заведующий лабораторией молекулярной онкологии

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»

Минздрава России,

к.м.н.,



Друй Александр Евгеньевич  
13.05.2025г.

*Согласен на сбор, обработку, хранение  
и передачу моих персональных данных*

Подпись к.м.н., Друя А.Е. заверяю.

Учёный секретарь

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»

Минздрава России, д.м.н.,



Блинов Дмитрий Сергеевич

*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»). 116198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д.1. Тел. +7 (459) 287-65-81; info@dgoi.ru*