

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Шегая Петра Викторовича  
«Создание фармакогеномной платформы для поддержки принятия  
персонализированных врачебных решений в онкологии»,  
представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по  
специальностям 3.1.6. «Онкология, лучевая терапия» и  
1.5.8. «Математическая биология, биоинформатика»

Одним из главных результатов проекта «Геном человека» стало стремительное развитие технологий высокопроизводительного секвенирования нуклеиновых кислот (*Next Generation Sequencing, NGS*). Широкое распространение методов NGS привело к лавинообразному накоплению данных о геномах и транскриптомах как нормальных, так и опухолевых образцов. В свою очередь, это стало толчком к развитию персонафицированной онкологии, где по совокупности мутаций в опухоли определяют оптимальную стратегию лечения.

Несмотря на существенный прогресс в развитии молекулярно-биологических маркеров, анализ и интерпретация данных NGS для использования в рутинной практике является существенной проблемой. Ограничения применимости обусловлены как наличием множества «белых пятен» в понимании реализации опухолевых процессов, включая гетерогенную природу самих опухолей, так и разницей в протоколах лечения, что по-разному может отражать эффективность терапии в зависимости от преобладающих генотипов опухолей.

Тема диссертационной работы П.В. Шегая посвящена разработке решений к внедрению персонафицированной онкологии в практику за счет создания комплекса алгоритмов и программ обработки и интерпретации NGS данных, их аннотаций и выбора оптимального лекарственного лечения, выраженных по итогу в форме фармакогеномной платформы и системы поддержки принятия врачебных решений. В качестве исследуемых нозологий автором выбраны трижды негативный рак молочной железы и рак поджелудочной железы. Данная тематика безусловно является актуальным направлением в развитии медицины и согласующееся в общими мировыми трендами по внедрению методов поддержки принятия врачебных решений.

Диссертационная работа П.В. Шегая состоит из 335 страниц машинописного текста. Структурно работа разделена на несколько разделов: «Введение», «Обзор

литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты исследования», «Обсуждение результатов исследования» рез «Заключение», «Выводы», «Практические рекомендации», «Список сокращений и условных обозначений», «Список литературы», «Приложения». Работа проиллюстрирована 67 рисунками и включает 34 таблицы, 8 приложений. Список цитируемой литературы содержит 406 источников.

Основной текст диссертации открывается разделом «Введение», состоящим из общепринятых блоков актуальности тематики, формулировки целей и задач исследования, научной новизны и практической ценности диссертации, методологии и методов исследования, выносимых на защиту положений работы, сведений о внедрении в практику, достоверности и апробации результатов работы на конференциях и конгрессах, публикационной активности автора, а также состав работы.

Первой главой работы является обзор основных опубликованных результатов по тематике работы. В первой части обзора автор дает представление о развитии методов персонализированной и прецизионной медицины, существующих медицинских практиках их использования. Второй и третий раздел посвящены детальному описанию генетики трижды негативного рака молочной железы и рака поджелудочной железы, их диагностике и существующим методам терапии.

Вторая глава посвящена методической части - описанию исходных данных, разработанных алгоритмов и их параметров. Автором подробно описано создание фармакогеномной платформы, что позволяет также позволяет оценить статистическую компоненту. Несомненным достоинством является приведенная детальная характеристика анализируемых биологических образцов.

Третья глава «Результаты исследования» состоит из семи подразделов, в которых последовательно раскрывается суть работы, начиная от необходимости учета индивидуальных геномных характеристик при выборе терапии, к непосредственно персонализированным рекомендациям при трижды негативном раке молочной железы и раке поджелудочной железы. В описании грамотно изложены как экспериментальная, так и биоинформатическая части. В экспериментальной части приведены результаты адаптации пробоподготовки при секвенировании для возможности работы в кросс-платформенном режиме, сохранив воспроизводимость и

доступность данных для дальнейшего биоинформатического конвейера. Подробно изложены результаты морфологического и иммуногистохимического анализа исследуемых биологических образцов, их геномный профиль. В биоинформатической части П.В. Шегай приводит описание и возможности разработанной фармакогеномной платформы, а также системы поддержки принятия врачебных решений.

К безусловным достоинствам работы стоит отнести объем проведенных исследований для более трех с половиной тысяч пациентов, результаты анализов которых уже внесены в фармакогеномную платформу. Необходимо отметить и апробацию разработанных решений с использованием референсной панели и системы AVENIO (Roche), что подтверждает высокий уровень работы. Разработанная система поддержки принятия врачебных решений включает не только рекомендованные лекарственные препараты, но и препараты, находящиеся на стадии клинических испытаний, что позволяет врачу оперативно использовать все нововведения на практике. Разработанная платформа представляет несомненный научный интерес в рамках накопления данных о частоте злокачественных мутаций в российской многонациональной популяции, что способствует как разработке лекарственных препаратов, так и внедрению их в практику.

Завершают диссертационную работу разделы «Обсуждение результатов исследования», «Заключение», «Выводы», которые обоснованно следуют из полученных результатов. Автор сформировал перечень практических рекомендаций лечения злокачественных новообразований, в рамках которой указан порядок использования разработанной им фармакогеномной платформы и система поддержки принятия врачебных решений.

Результаты работы направлены непосредственно на практическое применение в области прецизионной онкологии и уже могут быть широко применимы в медицинских учреждениях. Подходы и методы, предложенные автором, могут быть использованы как независимо, так и в рамках одной логической цепочки диагностики и терапии пациентов. Не вызывает сомнения, что работа П.В. Шегая является актуальным решением для улучшения качества здравоохранения страны, включающее повсеместное распространение и внедрение технологий NGS в клиническую практику.

Научные выводы и положения являются обоснованными, что подтверждается 22-ю печатными работами в рецензируемых журналах, входящих в список

рекомендуемых ВАК и базы цитирования *Web of Science* и *Scopus*, патентом на изобретение, свидетельством о регистрации программы для ЭВМ и 10 свидетельствами о регистрации баз данных. Автор разработал учебно-методическое пособие для трансфера сформулированных решений в области здравоохранения.

Автореферат и опубликованные работы достаточно полно отражают основное содержание диссертации. Название и содержание диссертационной работы по объекту и методам исследования полностью соответствуют указанным специальностям – 3.1.6. «Онкология, лучевая терапия» и 1.5.8. – «Математическая биология, биоинформатика».

Существенные недостатки у диссертационной работы Шегая П.В. отсутствуют, однако есть несколько отдельных вопросов, замечаний и предложений:

а) основываясь на результатах работы, можно ли оценить, какая минимальная аллельная частота соматических мутаций достоверно фиксируется и считается клинически значимой?

б) наблюдается ли специфичность профиля мутаций при раке поджелудочной железы и трижды негативном раке молочной железы по отношению к другим опухолевым нозологиям (опубликованные данные)?

в) с практической стороны желательно было указать в работе интервалы времени, необходимые для анализа данных пациента, а также минимальные требования для развертывания платформы и системы поддержки принятия решения.

г) была ли смена лекарственной терапии у пациентов, для которых, согласно результатам системы поддержки принятия врачебных решений, была рекомендована альтернативная? Можно ли оценить успех смены терапии?

Высказанные замечания и пожелания никак не влияют на общую высокую оценку работы и не снижают ее научной и практической ценности. Диссертационная работа Шегая Петра Викторовича «Создание фармакогеномной платформы для поддержки принятия персонализированных врачебных решений в онкологии» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной на актуальную тему, в ходе которой получены новые научно обоснованные решения, внедрение которых имеет существенное научное и практическое значение для биоинформатики и молекулярной онкологии. Таким образом, диссертационная работа полностью отвечает

всем требованиям п.9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней» №842 от 24 сентября 2013 г. с последними изменениями в редакции от 11 сентября 2021г. №1539, а ее автор, Шегай Петр Викторович достоин присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6. «Онкология, лучевая терапия» и 1.5.8. – математическая биология, биоинформатика.

Главный научный сотрудник,  
заведующий лабораторией биохимии и химической патологии белков  
Федерального государственного бюджетного научного учреждения  
«Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича»,

доктор биологических наук,  
академик РАН

Лисица Андрей Валерьевич



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича» (ИБМХ)

Адрес: 119121, Москва, ул. Погодинская, д. 10, стр.8

Телефон: +7 (499) 246-69-80

Электронная почта: dir@ibmc.msk.ru

Подпись *Лисица А.В.*  
заверяю *В.К.*  
Ученый секретарь ИБМХ к.х.н. Карлова Е.А.



В диссертационный совет 21.1.056.01  
на базе ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

### СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ

по диссертации П.В. Шегая «Создание фармакогеномной платформы для поддержки принятия персонализированных врачебных решений в онкологии», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия; 1.5.8. Математическая биология, биоинформатика

Фамилия, имя, отчество	Лисица Андрей Валерьевич
Полное наименование места работы, должность	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича», главный научный сотрудник, заведующий лабораторией
Сокращенное наименование места работы, Почтовый адрес, телефон E-mail	ИБМХ 119121, Москва, ул. Погодинская, д. 10, стр.8 Телефон: +7 (499) 246-69-80 E-mail: dir@ibmc.msk.ru
Ученая степень, шифр специальности, по которой была защищена докторская диссертация	Доктор биологических наук 03.00.28 – биоинформатика (1.5.8.)
Ученое звание	Академик РАН
Список публикаций в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет	1. Гнеденко О.В., Ивин Ю.Ю., Пиняева А.Н., Зырина А.Н., Левин И.В., Борисенко Н.С., Жданов Д.Д., Иванов А.С., <b>Лисица А.В.</b> , Ишмухаметов А.А., Арчаков А.И. / SPR-анализ взаимодействия инактивированных вакцинных аттенуированных штаммов вируса полиомиелита с антителами // Биомедицинская химия. 2025. Т. 71. № 1. С. 59-64. 2. Ponomarenko E.A., Ivanov Yu.D., Valueva A.A., Pleshakova T.O., Zgoda V.G., Vavilov N.E., Ilgisonis E.V., <b>Lisitsa A.V.</b> , Archakov A.I. / From proteomics to the analysis of single protein molecules // International Journal of Molecular Sciences. 2024. Т. 25. № 19. С. 10308. 3. Kozlova A., Sarygina E., Deinichenko K., Radko S., Ptitsyn K., Khmeleva S., Kurbatov L., Spirin P., Prassolov V., Ilgisonis E., <b>Lisitsa A.</b> , Ponomarenko E. /

	<p>Comparison of alternative splicing landscapes revealed by long-read sequencing in hepatocyte-derived HEPG2 and HUH7 cultured cells and human liver tissue // <i>Biology</i>. 2023. Т. 12. № 12. С. 1494.</p> <p>4. Курбатов Л.К., Радько С.П., Хмелева С.А., Тимошенко О.С., <b>Лисица А.В.</b> / Оценка коллатеральной активности CRISPR/ Cas13a-рибонуклеазы на биоанализаторе AGILENT 2100 // <i>Biomedical Chemistry: Research and Methods</i>. 2022. Т. 5. № 2. С. e00169.</p> <p>5. Kurbatov L.K., Radko S.P., Khmeleva S.A., Timoshenko O.S., <b>Lisitsa A.V.</b> / Standardization of recombinant CRISPR/Cas13a-nuclease preparations by using RNase A of known activity // <i>Biomedical Chemistry: Research and Methods</i>. 2022. Т. 5. № 4. С. e00177.</p> <p>6. Maslov D.L., Trifonova O.P., Lichtenberg S., Balashova E.E., <b>Lisitsa A.V.</b>, Lohov P.G., Zemskaya N.V., Moskalev A.A. / Comparative metabolomic study of drosophila species with different lifespans // <i>International Journal of Molecular Sciences</i>. 2021. Т. 22. № 23.</p> <p>7. Krasnov G., Shkrigunov T., Radko S., Ptitsyn K., Timoshenko O., Khmeleva S., Kurbatov L., Ilgisonis E., Kiseleva O., Vakhrushev I., Tsvetkova A., Markin S., Archakov A., <b>Lisitsa A.</b>, Ponomarenko E., Shapovalova V., Kiseleva Y., Buromski I. / Human Chr18 transcriptome dataset combined from the Illumina HiSeq, ONT MinION, and qPCR data // <i>Data in Brief</i>. 2021. Т. 36. С. 107130.</p>
--	--

Не являюсь членом Экспертного совета ВАК при Минобрнауки России.  
 Не имею совместных с соискателем публикаций по теме диссертации.  
 В организации не ведутся НИР, по которым соискатель ученой степени является руководителем или работником организации (соисполнителем).

главный научный сотрудник,  
 заведующий лабораторией биохимии и химической патологии белков ИБМХ  
 д.б.н., академик РАН



Лисица Андрей Валерьевич

Ученый секретарь

Карпова Елена Анатольевна

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Мошурова Ивана Петровича,  
заведующего кафедрой онкологии Федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения высшего образования

«Воронежский государственный медицинский университет  
имени Н.Н. Бурденко»

Минздрава России о диссертационной работе  
Шегая Петра Викторовича

«Создание фармакогеномной платформы для поддержки принятия  
персонализированных врачебных решений в онкологии»

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

1.5.8. Математическая биология, биоинформатика

### **Актуальность выбранной темы**

Диссертационная работа Шегая Петра Викторовича посвящена одному из важнейших вопросов клинической онкологии - персонализированному подходу в борьбе со злокачественными новообразованиями. В настоящее время классическое изречение Гиппократов «Лечить не болезнь, а больного» обрело современное и актуальное звучание. Беспрецедентное сближение медицинских знаний, технологий и статистических данных революционизирует уход за пациентами. Концепция персонализированной медицины предусматривает переход от универсальных решений «для всех» к оказанию медицинской помощи для «каждого» с учетом индивидуальной особенности больного. В последние годы в мировой онкологии активно развивается направление геномной медицины и, что особенно важно, разрабатываются многоуровневые системы применения полученных знаний. Дальнейшее совершенствование геномной онкологии подразумевает не только накопление медицинских данных, но и требует разработки практических инструментов внедрения имеющихся возможностей, которые адаптированы к российской популяции онкологических пациентов.

В эпоху технического прогресса стратегия подбора терапии получила широкое признание во всех областях медицины. Доказано, что индивидуальные особенности онкологических пациентов на геномном уровне могут служить потенциальными целями для сверхточного лекарственного влияния на злокачественные клетки. Но обладать сведениями не достаточно – необходимо быстро ориентироваться и эффективно применять их на практике. На сегодняшний день существуют фармакогеномные кластеры, в которых концентрируется информация по характеристике раковых клеточных линий и тканей, происходит поиск их геномных характеристик и определяется чувствительность к противоопухолевым лекарственным препаратам, поэтому разработка подходов в лечении, способных привести к улучшению клинических исходов, соответствует интересам, проблемам и вызовам в современной онкологии.

Отечественные технологии в геномной онкологии на сегодняшний день находятся в начале пути. Это диктует необходимость активно проводить исследования в данной области с последующим формированием пациент-ориентированных рекомендаций по подбору противоопухолевого лечения из максимально возможного перечня препаратов. Формирование фармакогеномных платформ представляет собой актуальное решение для обработки и хранения больших объемов информации. Да, международные системы уже существуют, но разработка отечественной платформы необходима как для интеграции данных по популяции российских пациентов, так и последующего применения полученных данных.

Учитывая вышеизложенные обстоятельства, выполнение научно-исследовательской работы, посвященной разработке фармакогеномной платформы и системы поддержки принятия врачебных решений для подбора персонализированного лекарственного лечения онкологических заболеваний, представляется актуальной и целесообразной, а ее результаты, несомненно, будут востребованы в клинической практике.

## **Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций диссертации**

Задачи, которые поставил автор проводимого исследования были подробно обозначены в работе диссертанта, поэтому позволю себе на них не останавливаться. Однако хочу отметить, что они имеют высокую степень сложности для выполнения.

В основе исследования лежит мета- анализ значительного массива данных клинических исследований по медикаментозному лечению различных злокачественных новообразований. Они были реализованы либо с применением персонализации, основанной на индивидуальных геномных характеристиках больных, либо без таковой. Далее была определена клиническая эффективность указанных подходов. Это послужило основой для создания специализированной платформы, которая дает возможность аккумулировать и хранить огромное число геномных, клинических и иных данных о пациентах. Особенно важно то, что вся информация может активно применяться в российской онкологической практике.

Дизайн представленного исследования тщательно структурирован, сбалансирован, логичен; научные положения, выводы и рекомендации базируются на собственных результатах. Результаты тщательно выверены, описаны и проанализированы. Выводы и рекомендации характеризуются научным обоснованием и опираются на статистически обоснованные показатели. Отмечу, что важнейшей составляющей работы Петра Викторовича является высокая степень достоверности результатов, которые основываются на глубоком анализе современной литературы и подтверждены собственными результатами, полученными путем использования анализируемых параметров и данных мета- анализа более, чем 7000 пациентов. Подобная выборка соответствует высоким мировым стандартам.

## **Научная новизна и практическая значимость исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций**

Автором работы создана отечественная фармакогеномная платформа, которая дает возможность интегрировать большие объемы геномных и клинико-фенотипических сведения онкологических больных как из российской популяции, так и мировые данные об ассоциации биомаркеров с чувствительностью к противоопухолевой терапии. Наряду с разработкой оригинальных биоинформатических конвейеров для определения геномного профиля онкологических больных, диссертантом были получены и обработаны конвейеры, включающие инструменты машинного обучения. В работе получены и проанализированы сведения полноэкзомного секвенирования парных образцов опухоли и крови для российских когорт больных раком поджелудочной железы и трижды негативным раком молочной железы. Важно, что в фармакогеномную платформу автору работы удалось интегрировать информацию о геномных и клинико-фенотипических данных. Это позволило расширить перечень распространенности геномных вариантов и иных показателей при раке указанных нозологий в российской популяции.

Таким образом, в представленной работе реализована цифровая трансформация персонализированной медицины по направлению фармакогеномики в онкологии. Это, безусловно, новое и перспективное направление. Результаты диссертационного исследования имеют большую практическую значимость как для научной, так и клинической деятельности специалистов- онкологов.

### **Оценка содержания работы, ее завершенность и оформление**

Научная работа Шегая Петра Викторовича является завершенным научно- квалифицированным трудом, построенным по классическому принципу.

Диссертация изложена на 335 страницах машинописного текста, состоит из введения, 3 глав (обзор литературы, материалы и методы, собственные результаты), обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и 8 приложений. Научная работа содержит 34 таблицы, 67 рисунков. Цитируемая литература содержит 406 источников.

Во введении автором обоснована актуальность изучаемой проблемы, сформулированы цель и задачи исследования, отмечены научная новизна, практическая значимость работы, методология и методы исследования и основные положения, выносимые на защиту.

В главе «Обзор литературы» автор подробным образом описывает современное состояние вопроса прецизионной медицины и индивидуализированного подбора терапевтических препаратов для онкологических больных. Подробно освещены вопросы по молекулярно-генетической классификации трижды негативного рака молочной железы, его генетические аспекты по данным секвенирования нового поколения, представлены особенности диагностики и подходы в лечении. Широко представлены данные о генетических особенностях рака поджелудочной железы, описаны отличительные черты диагностики и современные варианты терапии.

В главе «Материалы и методы» дана подробная характеристика мета-анализа по клиническим исследованиям в персонализированном лечении, представлена стратегия поиска и отбора данных, изложены методы извлечения и категоризации сведений, а также способы синтеза информации и ее статистической обработки. В одном из разделов автор подробно описывает архитектуру фармакогеномной платформы и системы поддержки принятия врачебных решений, излагает методологию создания, выбора решений и наполнения озер данных. В свою очередь автор приводит информацию о разработке биоинформатических конвейеров для обработки данных по полноэкзомному секвенированию, которое включает в себя как определение требований, так и оценку показателей

эффективности выявления геномных вариантов, которые были созданы фармакогеномной платформой.

В заключительных разделах автор повествует об общих характеристиках анализируемого биологического материала и когортах больных раком поджелудочной железы и трижды негативным раком молочной железы.

Третья глава диссертации посвящена результатам исследования. Проведен мета-анализ, в который вошли 7012 больных злокачественными новообразованиями. Он показал, что частота объективного ответа и однолетняя выживаемость без прогрессирования были значительно выше в группах, которые получали персонализированное лечение на основе индивидуальных геномных характеристик больных. Далее автором представлен разработанный адаптированный протокол секвенирования, который был использован для дальнейшего проведения молекулярно-генетического анализа образцов биологического материала когорт пациентов.

Последующие разделы главы включают в себя описание структуры созданной фармакогеномной платформы и ее взаимодействие с системой поддержки принятия врачебных решений. Считаю, что разработка подобного инструмента для подбора персонализированного лекарственного лечения онкологических заболеваний является особо значимым. Представленная модель может определить: 1. Какие биомаркеры, выявленные у больного, могут влиять на ответ. 2. Какие противоопухолевые препараты наиболее подходят для конкретного больного, исходя из его геномного профиля, к каким препаратам может наблюдаться резистентность при наличии определенных геномных вариантов. 3. Уровень доказательности рекомендаций того или иного противоопухолевого препарата. 4. Зарегистрирован / одобрен ли определенный противоопухолевый препарат на территории Российской

Федерации, ЕС или США. 5. Прогноз течения заболевания на основе выявленных геномных вариантов.

Разработанные фармакогеномная платформа и система поддержки принятия врачебных решений были апробированы автором научного труда на собственной выборке из 40 образцов новообразований рака поджелудочной железы и 100 образцов трижды негативного рака молочной железы, с целью определения их геномного профиля и подбора рекомендаций по персонализированному лекарственному лечению. До этого были проведены морфологические и иммуногистохимические исследования материала.

Созданные в настоящей работе адаптированный протокол пробоподготовки и секвенирования, биоинформатические конвейеры, были успешно апробированы на образцах биологического материала больных раком поджелудочной железы и трижды негативного рака молочной железы. Это дало возможность описать геномный ландшафт указанных нозологий для российской популяции. В результате, разработанная система поддержки принятия врачебных решений сформировала рекомендации персонализированного лекарственного лечения для 36 больных раком поджелудочной железы (90%) и 83 больных трижды негативным раком молочной железы (83%). Автор корректно отмечает, что рекомендации системы поддержки принятия врачебных решений не являются обязывающими и окончательное решение о назначении того или иного противоопухолевого лекарственного препарата принимается лечащим врачом с учетом различных клинических факторов.

Система поддержки принятия врачебных решения была апробирована на образцах рака выше указанных нозологий. Очень ценно, что данный инструмент может применяться для подбора персонализированного лекарственного лечения и при других типах злокачественных новообразований, поскольку алгоритмы в её составе могут выявлять препараты, к которым наблюдается чувствительность на

основе молекулярно-генетических биомаркеров вне зависимости от вида рака.

В заключении автор подводит итоги выполненной работы, сравнивает полученные результаты с данными литературы, четко обосновывает преимущества полученных достижений. Из результатов проведенного исследования логично вытекают выводы диссертации, которые соответствуют целям и задачам работы. Новизна полученных данных, как и их достоверность, не вызывает сомнений. Полученные результаты имеют большое научно-практическое значение.

### **Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати**

По теме диссертационной работы опубликованы 34 работы. Среди них: 10 статей, опубликованных в зарубежных рецензируемых журналах первого и второго квартиля (Q1/Q2), 1 статья в зарубежном рецензируемом журнале третьего квартиля (Q3), индексируемых в базе Scopus, 10 статей в российских рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ, получены 1 патент на изобретение, 2 свидетельства о регистрации программы для ЭВМ и 10 свидетельств о регистрации баз данных.

### **Внедрение основных результатов исследования и конкретные рекомендации по дальнейшему использованию результатов диссертационной работы**

Результаты диссертации Шегая Петра Викторовича в виде созданной фармакогеномной платформы и функционирующей на её основе системы поддержки принятия врачебных решений внедрены в диагностический и лечебный процесс отдела трансляционной онкологии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России и отдела молекулярной генетики МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России.

Результаты диссертационной работы так же внедрены в процесс обучения студентов 1-2 курсов на кафедре биологии им. академика В.Н. Ярыгина Института биологии и патологии человека ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (справка о внедрении от 06.12.2024).

Разработанное и опубликованное учебно-методическое пособие «Молекулярно-генетические исследования в онкологии: учебно-методическое пособие». Обнинск: ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. 82 с. (серия «Библиотека врача-онколога») используется при повышении квалификации и первичной подготовке врачей-онкологов.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

### **Заключение**

Диссертация Шегая Петра Викторовича на тему: «Создание фармакогеномной платформы для поддержки принятия персонализированных врачебных решений в онкологии», представленная на соискание степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 1.5.8. Математическая биология, биоинформатика, является законченной научно-квалификационной работой, которая содержит решение важной и актуальной научно-практической проблемы - разработку фармакогеномной платформы и систему поддержки принятия врачебных решений для подбора персонализированного лекарственного лечения онкологических заболеваний, что имеет важное значение для цифровой трансформации персонализированной медицины по направлению фармакогеномики в онкологии, полностью соответствует критериям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (в ред. Постановлений правительства РФ от 21.04.2016 №335, от 01.10.2018 №1168, от 20.03.2021 №426, от 26.09.2022 №1690), предъявляемым к диссертациям искомой степени доктора наук, а ее автор, Шегай П.В. заслуживает присуждения

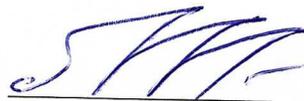
искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальностям  
3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 1.5.8. Математическая биология,  
биоинформатика.

**Официальный оппонент**

заведующий кафедрой онкологии

ФГБОУ ВО «ВГМУ им Н.Н. Бурденко» Минздрава России

д.м.н., профессор



И.П. Мошуров

«29» декабря 2025г.

Подпись д.м.н., профессора И.П. Мошурова заверяю:

Ученый секретарь

ФГБОУ ВО «ВГМУ им Н.Н. Бурденко»

Минздрава России

д.м.н., доцент

Адрес: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

Телефон: 8(4732) 259-89-90, email: [mail@vngmu.ru](mailto:mail@vngmu.ru)



Л.А. Титова

В диссертационный совет 21.1.056.01  
на базе ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

### СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ

по диссертации П.В. Шегая «Создание фармакогеномной платформы для поддержки принятия персонализированных врачебных решений в онкологии», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия; 1.5.8. Математическая биология, биоинформатика

Фамилия, имя, отчество	Мошуров Иван Петрович
Полное наименование места работы, должность	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой онкологии
Сокращенное наименование места работы, Почтовый адрес, телефон, E-mail	ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России Почтовый адрес: 394036, Воронежская область, г. Воронеж, улица Студенческая, д. 10 Телефон: + 7(473) 259-89-90 E-mail: mail@vrngmu.ru
Ученая степень, шифр специальности, по которой была защищена докторская диссертация	доктор медицинских наук 14.01.12 Онкология 14.02.03 Общественное здоровье и здравоохранение
Ученое звание	профессор
Список публикаций в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет	1. Сержантова О.В., Новикова А.Г., Михайлов А.А., <b>Мошуров И.П.</b> , Гуреев А.П. / Сравнительный анализ мутаций в буккальном эпителии и крови у пациентов с раком легких и здоровых людей // Генетика. 2024. Т. 60. № 5. С. 66-82. 2. Sertakov I., <b>Moshurov I.</b> , Olshansky M., Shishkina V., Stikhina S., Fedortsov A., Akulshina A., Filin A. / Correlation of quantitative indicators of tissue tryptase and chymase with morphological and clinical characteristics of oropharyngeal cancer //Virchows Archiv-European Journal of Pathology. 2024. Т. 485. № S. С. E-PS-18-064.

3. Устинова Е.Ю., **Мошуров И.П.**, Андреева О.В., Потапова С.Н., Егорова К.О., Андреев В.А. / Вопросы онкологии: лечение доброкачественной дисплазии молочных желез в зависимости от ее типов // Паллиативная медицина и реабилитация. 2023. № 3. С. 45-48.
4. Андреев П.Ю., Антакова Л.Н., Шишкина В.В., **Мошуров И.П.** / Влияние озонированного физиологического раствора на жизнеспособность клеток эпидермоидной карциномы человека // Злокачественные опухоли. 2023. Т. 13. № 3S1. С. 242-243.
5. Рогозянская М.И., **Мошуров И.П.** / Программа для оценки рисков возникновения ранних и поздних послеоперационных осложнений при выполнении расширенной гастрэктомии по поводу рака желудка // Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2023616438, 27.03.2023. Заявка № 2023614965 от 13.03.2023.
6. Дворецкая Ю.Д., Грязнова М.В., Сыромятников М.Ю., Сержантова О.В., Михайлов А.А., **Мошуров И.П.**, Попов В.Н. / Оценка эффективности экстракции МТДНК из лейкоцитомбоцитарного слоя крови человека // Сорбционные и хроматографические процессы. 2021. Т. 21. № 6. С. 928-935.
7. **Мошуров И.П.**, Коротких Н.В., Знаткова Н.А., Куликова И.Н., Каменев Д.Ю., Васильев М.Б., Коротких К.Н., Овсянников А.А. / Внутритканевая лучевая терапия в комбинированном лечении РМЖ // Злокачественные опухоли. 2021. Т. 11. № 3S1. С. 81-82.

Не являюсь членом Экспертного совета ВАК при Минобрнауки России.

Не имею совместных с соискателем публикаций по теме диссертации.

В организации не ведутся НИР, по которым соискатель ученой степени является руководителем или работником организации (соисполнителем).

Заведующий кафедрой онкологии  
ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко»  
Минздрава России  
д.м.н., профессор

Мошуров Иван Петрович

Подпись д.м.н., профессора Мошурова И.П. заверяю:  
Ученый секретарь ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко»

Минздрава России  
д.м.н., доцент



Титова Лилия Александровна

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОЦЕНОЧЕКА**

**член-корреспондент РАН, доктора медицинских наук, профессора  
Хасанова Рустема Шамильевича, директора Казанской государственной  
медицинской академии – филиала федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения дополнительного  
профессионального образования «Российская медицинская академия  
непрерывного профессионального образования» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации о диссертационной работе Шегая  
Петра Викторовича на тему: «Создание фармакогеномной платформы для  
поддержки принятия персонализированных врачебных решений в  
онкологии», представленной на соискание ученой степени доктора  
медицинских наук по специальностям: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и  
1.5.8. Математическая биология, биоинформатика (медицинские науки)**

### **Актуальность выбранной темы**

Диссертационная работа Шегая Петра Викторовича посвящена одному из наиболее актуальных и перспективных направлений современной клинической онкологии — внедрению персонализированного подхода к лекарственному лечению злокачественных новообразований на основе индивидуальных молекулярно-генетических характеристик опухоли и пациента.

В условиях стремительного развития высокопроизводительных технологий секвенирования и экспоненциального роста объема геномных и клинико-фенотипических данных перед практикующим онкологом встает задача их корректной интерпретации и клинического применения. Очевидно, что без специализированных цифровых инструментов интеграция таких данных в реальную клиническую практику становится затруднительной. В этой связи особую значимость приобретают фармакогеномные платформы и системы поддержки принятия врачебных решений, обеспечивающие трансляцию результатов

молекулярно-генетических исследований в персонализированные терапевтические рекомендации.

Следует подчеркнуть, что в Российской Федерации отечественные решения подобного уровня пока немногочисленны, а большинство доступных систем либо ограничены по функционалу, либо не адаптированы к данным российской популяции онкологических больных. Поэтому разработка национальной фармакогеномной платформы и СИПВР, ориентированных на отечественную клиническую практику, является своевременной и социально значимой задачей.

Учитывая изложенное, тема диссертационного исследования Шегая П.В. является актуальной, научно обоснованной и полностью соответствует современным потребностям клинической онкологии.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений,  
выводов и рекомендаций**

Поставленные в диссертационной работе цель и задачи решены последовательно и методически корректно. В основе исследования лежит масштабный метаанализ клинических исследований лекарственного лечения злокачественных новообразований с применением персонализированного и неперсонализированного подходов, включивший данные более чем 7000 пациентов. Полученные результаты убедительно демонстрируют клинические преимущества персонализированного лечения, что послужило обоснованием для разработки фармакогеномной платформы.

Автором разработан адаптированный протокол пробоподготовки и полноэкзомного секвенирования, а также оригинальные биоинформатические конвейеры для анализа герминального и соматического геномного профиля, включающие инструменты машинного обучения. Убедительно показано, что имеющиеся биоинформатические конвейеры не решают поставленные задачи. Масштабно в рамках фармакогеномной платформы смотрится «озеро данных». Корректность и воспроизводимость полученных результатов подтверждены сравнением с эталонными референсными решениями.

Достоверность выводов обеспечивается использованием современных методов биоинформатического и статистического анализа, репрезентативных клинических выборок больных раком поджелудочной железы и трижды негативным раком молочной железы, а также тщательной интерпретацией полученных данных. Выводы и рекомендации логично вытекают из результатов исследования и научно обоснованы.

### **Научная новизна и практическая значимость**

Научная новизна диссертационной работы заключается в создании отечественной фармакогеномной платформы, интегрирующей большие массивы геномных, клинико-фенотипических и справочных данных, а также в разработке оригинальной системы поддержки принятия врачебных решений для подбора персонализированного лекарственного лечения онкологических заболеваний.

Впервые на материале российских когорт больных раком поджелудочной железы и трижды негативным раком молочной железы детально описан ландшафт герминальных и соматических геномных вариантов с последующей клинической интерпретацией и формированием терапевтических рекомендаций. Реализация цифровой трансформации персонализированной медицины в онкологии по направлению фармакогеномики представляет собой значимый вклад в развитие как фундаментальной, так и прикладной науки.

Практическая значимость работы подтверждается внедрением разработанной платформы и СПИВР в диагностический и лечебный процесс профильных подразделений ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, а также использованием результатов исследования в образовательном процессе при подготовке и повышении квалификации врачей-онкологов.

### **Оценка содержания работы, её завершенности и оформления**

Диссертационная работа Шегая Петра Викторовича является завершенным научно-квалификационным трудом, выполненным на высоком методическом и научном уровне и построенным по классическому принципу.

Диссертация изложена на 335 страницах машинописного текста и состоит из введения, трёх глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, собственные результаты), обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и приложений. Работа содержит 34 таблицы и 67 рисунков. Список цитируемой литературы включает 406 источников, в том числе значительное число современных зарубежных публикаций, что свидетельствует о глубокой проработке темы и хорошем знании автором актуального состояния рассматриваемой научной проблемы.

Во введении автором обоснована актуальность темы исследования, чётко сформулированы цель и задачи работы, отражены научная новизна и практическая значимость, а также основные положения, выносимые на защиту.

В главе «Обзор литературы» представлен подробный и систематизированный анализ современного состояния проблемы персонализированной медицины и фармакогеномики в онкологии. Автором последовательно рассмотрены вопросы молекулярно-генетической классификации злокачественных новообразований, особенности применения высокопроизводительного секвенирования нового поколения, а также существующие подходы к использованию фармакогеномных данных при выборе противоопухолевой терапии. Обзор литературы отличается логичностью изложения, аналитичностью и критическим осмыслением представленных данных.

В главе «Материалы и методы исследования» подробно описаны дизайн исследования, используемые клинические когорты, методы мета-анализа, протоколы пробоподготовки и секвенирования, архитектура фармакогеномной платформы, структура озера данных, а также принципы построения биоинформатических конвейеров и системы поддержки принятия врачебных решений. Описание методов является достаточным для воспроизведения полученных результатов и полностью соответствует современным требованиям к исследованиям данного профиля.

Глава «Собственные результаты» содержит подробное изложение результатов проведённого мета-анализа, данных полноэкзомного секвенирования, описания геномных ландшафтов при раке поджелудочной железы и трижды негативном раке молочной железы, а также результатов разработки и апробации фармакогеномной платформы и СШВР. Полученные результаты логично структурированы, проиллюстрированы таблицами и рисунками и сопровождаются корректной интерпретацией.

В заключительных разделах работы автор подводит итоги проведённого исследования, сопоставляет полученные данные с результатами других авторов и формулирует обоснованные выводы и практические рекомендации. В целом диссертационная работа отличается целостностью, логической завершённостью и высоким уровнем научного и редакционного оформления.

#### **Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати**

Основные результаты диссертационной работы Шегая Петра Викторовича в достаточной и полной мере отражены в научных публикациях. По теме диссертации опубликовано 34 научные работы, в том числе 10 статей в зарубежных рецензируемых журналах первого и второго квартиля (Q1/Q2), 1 статья в зарубежном рецензируемом журнале третьего квартиля (Q3), индексируемых в базе Scopus, 10 статей в российских рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Российской Федерации.

Кроме того, по результатам исследования получен 1 патент на изобретение, 2 свидетельства о регистрации программ для ЭВМ и 10 свидетельств о регистрации баз данных, что подтверждает приоритетность и практическую направленность выполненной работы.

Публикации отражают все ключевые положения диссертационного исследования, включая результаты мета-анализа, разработку биоинформатических

конвейсеров, создание фармакогеномной платформы и системы поддержки принятия врачебных решений, а также их клиническую апробацию.

**Внедрение основных результатов исследования и конкретные  
рекомендации по дальнейшему использованию результатов  
диссертационной работы**

Результаты диссертационного исследования Шегая Петра Викторовича имеют практическую направленность и внедрены в клиническую и научно-образовательную деятельность.

Разработанная фармакогеномная платформа и функционирующая на её основе система поддержки принятия врачебных решений используются в диагностическом и лечебном процессе всех филиалов - ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. СПИВР обеспечивает подбор персонализированного лекарственного лечения онкологических заболеваний на основании данных молекулярно-генетических исследований и интеграции информации о чувствительности опухолей к противоопухолевым лекарственным препаратам, включая современные биотехнологические лекарственные препараты.

Результаты диссертационной работы также внедрены в образовательный процесс и используются при обучении студентов 1–2 курсов на кафедре биологии имени академика В.Н. Ярыгина Института биологии и патологии человека ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, что подтверждено справкой о внедрении от 06.12.2024.

Разработанное и опубликованное автором учебно-методическое пособие «Молекулярно-генетические исследования в онкологии: учебно-методическое пособие» (Обнинск: ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. 82 с., серия «Библиотека врача-онколога») используется в системе повышения квалификации и при первичной подготовке врачей-онкологов.

Следует отметить, что результаты диссертационной работы, а именно созданная фармакогеномная платформа с разработанными лабораторными

протоколами высокопроизводительного секвенирования, получили официально разрешение на применение на основании Приказа Росздравнадзора от 06.08.2025 № 4720 о разрешении на применение первого в Российской Федерации такого плана незарегистрированного медицинского изделия для диагностики *in vitro* - «Набор реагентов с программным обеспечением для подбора противоопухолевой лекарственной терапии, в том числе мРНК-вакцин, и других биотехнологических лекарственных препаратов, производимых по индивидуальному назначению на основании результатов генетических исследований (ОнкоБиотехСет-МНИОИ)», производства ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (№ P012-00110-77.02871296).

Указанное разрешение подтверждает практическую реализуемость, клиническую значимость и регуляторную готовность разработанных в рамках диссертационной работы решений к применению в системе здравоохранения.

В дальнейшем результаты диссертационной работы могут быть рекомендованы для более широкого внедрения в онкологических учреждениях Российской Федерации, использования при разработке новых клинических протоколов персонализированного лечения, а также в научных исследованиях, направленных на развитие фармакогеномики, иммуноонкологии и биотехнологических методов терапии.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Шегая Петра Викторовича на тему: «Создание фармакогеномной платформы для поддержки принятия персонализированных врачебных решений в онкологии», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 1.5.8. Математическая биология, биоинформатика, является завершённой научно-квалификационной работой, содержащей решение важной и актуальной научно-практической проблемы — разработки и внедрения фармакогеномной

платформы и системы поддержки принятия врачебных решений для подбора персонализированного лекарственного лечения онкологических заболеваний.

Полученные автором результаты имеют существенное значение для цифровой трансформации персонализированной медицины по направлению фармакогеномики в онкологии, обладают научной новизной, практической значимостью и могут быть использованы в клинической практике и научных исследованиях.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (в ред. действующих изменений), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а её автор Шегай Пётр Викторович заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 1.5.8. Математическая биология, биоинформатика.

Заведующий кафедрой онкологии,  
радиологии и паллиативной медицины, директор  
КГМА - филиала ФГБОУ ДПО  
РМАНПО Минздрава России  
член-корреспондент РАН,  
доктор медицинских наук, профессор

Хасанов Р.Ш.

Подпись член-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора  
Рустама Шамильевича Хасанова «заверяю»:

Учёный секретарь  
КГМА - филиала ФГБОУ ДПО  
РМАНПО Минздрава России  
д.м.н., доцент



Ацель Е.А.

Казанская государственная медицинская академия – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Адрес: 420012, Приволжский Федеральный округ, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36; Тел. +7(843)2676151, e-mail: [kasma.rf@kgma.info](mailto:kasma.rf@kgma.info)

«26» декабря 2015 г.

В диссертационный совет 21.1.056.01  
на базе ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

### СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОЦЕНОЧЕ

по диссертации П.В. Шегая «Создание фармакогеномной платформы для поддержки принятия персонализированных врачебных решений в онкологии», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия; 1.5.8. Математическая биология, биоинформатика

Фамилия, имя, отчество	Хасанов Рустем Шамильевич
Полное наименование места работы, должность	Казанская государственная медицинская академия – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор, заведующий кафедрой онкологии, радиологии и паллиативной медицины
Сокращенное наименование места работы, Почтовый адрес, телефон E-mail	КГМА - филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России Почтовый адрес: 420012, г. Казань, ул. Муштары, д. 11 Телефон: +7 (843)267-61-52 E-mail: ksma.rf@kgma.info
Ученая степень, шифр специальности, по которой была защищена докторская диссертация	Доктор медицинских наук (14.01.12 Онкология, 14.02.03 Общественное здоровье и здравоохранение)
Ученое звание	Член-корреспондент РАН, профессор
Список публикаций в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет	1. Мухаметшина Г.З., Хасанов Р.Ш., Петров С.В., Карпенко Л.Г., Шабалина М.Н. / Таргетная терапия зно при HER2 экспрессии. Возможности и перспективы // Поволжский онкологический вестник. - 2024. - Т. 15, № 2 (59). - С. 38-47. 2. Сафин Р.Н., Хасанов Р.Ш., Гимранов А.М., Амирова А.Р. / Патоморфологический ответ на неоадьювантное лечение люминального и нелюминального HER2-позитивного рака молочной железы с поражением регионарных лимфоузлов при использовании платиносодержащей схемы с двойной анги HER2-блокадой // Поволжский онкологический вестник. - 2024. - Т. 15, № 4 (61). - С. 9-21. 3. Мороз О.В., Хасанов Р.Ш. / Первично-множественные злокачественные новообразования у пациентов, состоящих

	<p>под диспансерным наблюдением с диагнозом "Рак предстательной железы" в республике Татарстан // Поволжский онкологический вестник. - 2024. - Т. 15, № 2 (59). - С. 48-59.</p> <p>4. Сафин Р.Н., <b>Хасанов Р.Ш.</b>, Гимранов А.М., Петров С.В. / Оценка эффективности неоадьювантного лечения HER2-позитивного рака молочной железы у больных с неблагоприятным прогнозом заболевания // Поволжский онкологический вестник. - 2023. - Т. 14, № 5 (57). - С. 10-25.</p> <p>5. Иливанов С.Ю., Хаертынов К.С., Усманова Г.А., <b>Хасанов Р.Ш.</b> / Сочетание определения уровня биомаркеров и лучевых методов диагностики опухолей почки в клинической практике // Наука и инновации в медицине. - 2022. - Т. 7, № 1. - С. 54-59.</p>
--	--

Не являюсь членом Экспертного совета ВАК при Минобрнауки России.  
 Не имею совместных с соискателем публикаций по теме диссертации.  
 В организации не ведутся НИР, по которым соискатель ученой степени является руководителем или работником организации (соисполнителем).

Согласен на обработку персональных данных.

Заведующий кафедрой онкологии, радиологии  
 и паллиативной медицины, директор  
 КГМА – филиала ФГБОУ ДПО  
 РМАНПО Минздрава России,  
 член-корр. РАН, д.м.н., профессор



Хасанов Рустем Шамильевич

Подпись член-корр. РАН, д.м.н., профессора Хасанова Р.Ш. заверяю:

Ученый секретарь  
 КГМА – филиала ФГБОУ ДПО  
 РМАНПО Минздрава России  
 доцент, д.м.н.



Ацель Евгения Александровна

« 26 » декабря 2015 г.