

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе



ФГБОУ ВО ПСПбГМУ

им. И.П. Павлова Минздрава России

Ю.С. Полушин

2018 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России)**

Диссертация «Молекулярно-генетические и клиничко-биологические характеристики СНЕК2-, NBS1- и BLM-ассоциированного наследственного рака молочной железы» выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В период подготовки диссертации Лаптиев Сергей Александрович обучался в аспирантуре (заочная форма) в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, работал ассистентом кафедры медицинской биологии и генетики ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

В 2010 году окончил государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по специальности «лечебное дело».

Справка о кандидатских экзаменах выдана в 2018 году федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители: Корженевская Марина Анатольевна кандидат биологических наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра медицинской биологии и генетики, заведующий кафедрой; Имянитов Евгений Наумович доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел биологии опухолевого роста, руководитель отдела.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Диссертация Лаптиева С.А. посвященная решению актуальной научной задачи - характеристики относительно новых разновидностей наследственного рака молочной железы в российской популяции, что имеет значение для разработки индивидуального подхода в лечении онкологических пациентов.

Личное участие соискателя в получение результатов, изложенных в диссертации

Автором самостоятельно выполнен обзор отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационной работы, проанализированы данные первичной медицинской документации, составлена база данных и проведена статистическая обработка клинического материала. Автором лично разработан дизайн исследования и составлена программа математико-статистической обработки данных, сформулированы выводы и практические рекомендации. Автором непосредственно проводились лабораторные исследования (включая, выделение ДНК из крови и образцов опухолей пациенток с РМЖ, проведение молекулярно-генетических анализов методом ПЦР и анализ результатов исследования). Автором подготовлены публикации по результатам проведенного исследования.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Результаты проведенных исследований достоверны. Работа выполнена на достаточном клиническом материале. Обоснованность выводов обусловлена репрезентативным материалом исследования, большим количеством наблюдений, применением информативных адекватных поставленным задачам методик исследования, обработкой полученных результатов с применением параметрических и непараметрических методов статистики. Выводы диссертации логически обоснованы и вытекают из содержания исследования.

Научная новизна результатов, полученных автором диссертации

Получены новые данные касательно клинико-биологических особенностей наследственных форм рака молочной железы, обусловленных повторяющимися мутациями в генах *CHEK2*, *NBS1* и *BLM*. Даны сравнительные характеристики следующих параметров: возраст манифестации заболевания, размер опухоли, вовлечение в патологический процесс регионарных лимфатических узлов, гистологический и молекулярный подтипы рака. Впервые созданы клеточные линии *CHEK2*-, *NBS1*- или *BLM*-ассоциированного РМЖ, пригодные для исследования лекарственной чувствительности данных категорий карцином.

Практическая значимость результатов исследования

Результаты настоящего исследования, установленные автором, обосновывают возможность улучшения качества лечения данных онкологических патологий, за счет предварительного подбора терапевтических препаратов с наиболее эффективным лечебным потенциалом.

Ценность научных работ соискателя

В диссертации получены данные, уточняющие клинико-биологические характеристики карцином молочной железы, обусловленных мутациями в генах *CHEK2*, *NBS1* и *BLM*, в том числе влияющих на химиочувствительность данных разновидностей наследственного рака.

Так, *CHEK2*-опосредованные карциномы молочной железы имеют определённые клинико-биологические особенности: (а) более поздний возраст манифестации

заболевания по сравнению с другими формами наследственного РМЖ, детерминированными мутациями генов *BRCA1*, *NBS1* и *BLM*; (б) позитивный статус экспрессии рецепторов эстрогенов.

Полученные клинико-биологические показатели NBS1- и BLM-ассоциированных опухолей молочной железы, такие как: статус экспрессии гормональных рецепторов (эстрогенов и прогестерона), средний возраст манифестации заболевания, размер опухоли, вовлечение в патологический процесс регионарных лимфатических узлов, гистологический тип рака, гиперэкспрессия HER2-рецепторов, - существенно не отличаются от спорадических форм РМЖ.

Лекарственная чувствительность CHEK2-ассоциированных карцином молочной железы достоверно отличается при применении химиотерапевтических препаратов из групп антрациклинов и таксанов, причем, большую эффективность демонстрируют препараты таксанового ряда.

BLM-ассоциированные опухоли молочной железы достоверно лучше отвечают на лечение стандартными схемами химиотерапии, чем CHEK2- и NBS1-ассоциированные формы рака.

У носительниц мутаций в гене *NBS1*, как и у пациенток с мутациями в гене *CHEK2*, эффективность ХТ снижена в сравнении со спорадическими формами РМЖ.

Результаты диссертационного исследования были представлены на «II Conference to the International Day of DNA «Modern biotechnologies for science and practice» 25 апреля 2015 г. (г. Санкт-Петербург), III Всероссийской 14 Межрегиональной научной сессии молодых ученых и студентов с международным участием «Современное решение актуальных научных проблем медицины» 15-16 марта 2017 г. (г. Нижний Новгород).

Специальность, которой соответствует диссертация

Диссертация Лаптиева Сергея Александровича соответствует паспорту научных специальностей 14.01.12 онкология и 03.02.07. генетика, биологической отрасли наук.

В тексте диссертации отсутствуют заимствования материалов или отдельных результатов без ссылки на автора или источник заимствования (п.14 Постановления правительства Российской Федерации «О порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 N 842, с изм. от 21.04.2016 N 335).

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых журналах, входящих в перечень рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для публикации основных научных результатов диссертаций. В опубликованных работах в полной мере изложены основные положения диссертации. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

Список основных работ, опубликованных автором по теме диссертации:

1. Pfeifer W., Sokolenko A.P., Potapova O.N., Bessonov A.A., Ivantsov A.O., Laptiev S.L., Zaitseva O.A., Yatsuk O.S., Matsko D.E., Semiglazova T.Yu., Togo A.V., Imyanitov E.N. Breast cancer sensitivity to neoadjuvant therapy in BRCA1 and CHEK2 mutation carriers and non-carriers // Breast Cancer Research and Treatment. - 2014. - Vol. 148(3). - P. 675-683.

2. Preobrazhenskaya E.V., Bizin I.V., Kuligina E.Sh., Shleykina A.Yu., Suspitsin E.N., Zaytseva O.A., Anisimova E.I., Laptiev S.A., Gorodnova T.V., Belyaev E.V., Imyanitov E.N.,

Sokolenko A.P. Detection of BRCA1 rearrangements by droplet digital PCR // Breast Cancer Research and Treatment. - 2017. - Vol. 165(3). - P. 765-770.

3. Лаптиев С.А., Корженевская М.А., Имянитов Е.Н. Молекулярный фенотип СНЕК2-ассоциированных карцином молочной железы. III Всероссийская 14 Межрегиональная с международным участием научная сессия молодых ученых и студентов «Современные решения актуальных научных проблем медицины». - Нижний Новгород. - 2017. - С. 94.

4. Лаптиев С.А., Корженевская М.А., Имянитов Е.Н. Молекулярно-генетический портрет рака молочной железы // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. - 2017. - №24 (2). - С. 12-22.

5. Laptiev S.A. Breast cancer sensitivity to neoadjuvant therapy in CHEK2 mutation carriers and non-carriers // II Conference to the International Day of DNA «Modern Biotechnologies for Science and Practice». - St. Petersburg. - 2015. - P. 7-8.

6. Лаптиев С.А., Корженевская М.А., Соколенко А.П., Иевлева А.Г., Имянитов Е.Н. Медико-генетическое консультирование при наследственных формах рака молочной железы и рака яичников // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. - 2018. - №25 (1). - С. 7-12.

Диссертация «Молекулярно-генетические и клинико-биологические характеристики СНЕК2-, NBS1- и BLM-ассоциированного наследственного рака молочной железы» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 14.01.12 онкология и 03.02.07 генетика.


Заключение принято на заседании Проблемной комиссии №11 «Патология с секцией биологических наук» ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Присутствовало на заседании 17 чел. Результаты голосования: «за» – 17 чел., «против» – нет, «воздержались» – нет, протокол № 2 от 07 июня 2018 года.

Председатель Проблемной комиссии № 11
«Патология с секцией биологических наук»
заведующий кафедрой патологической анатомии
с патологоанатомическим отделением
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

 М.Г. Рыбакова

Подпись руки заверяю: 

Вед. документовед: А.А.Янькова 

27 08 2018г.