**Суспицын Евгений Николаевич**

**дата защиты 27. 12. 2022г.**

Тема диссертации: «Молекулярная диагностика наследственных заболеваний, ассоциированных с повышенным риском возникновения опухолей» по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия; 1.5.7. Генетика, принята к защите представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

При проведении тайного электронного голосования диссертационный совет в количестве – 24 человек, из них докторов наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия – 20, по специальности 1.5.7. Генетика – 4, участвовавших в заседании, из 32 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 4 человека по специальности 1.5.7. Генетика, проголосовали: за – 24, против – нет, недействительных бюллетеней тайного электронного голосования/не проголосовали – нет.





ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.033.01, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. ПЕТРОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК СУСПИЦЫНА ЕВГЕНИЯ НИКОЛАЕВИЧА

аттестационное дело №\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 27.12.2022 № 38

О присуждении Суспицыну Евгению Николаевичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Молекулярная диагностика наследственных заболеваний, ассоциированных с повышенным риском возникновения опухолей» по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия; 1.5.7. Генетика принята к защите 23 сентября 2022 года (протокол №24) диссертационным советом 21.1.033.01, созданным на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. Приказ №105/нк от 11.04.2012).

Соискатель Суспицын Евгений Николаевич, дата рождения 13.06.1976, в 1999 г. закончил Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова по специальности «лечебное дело». После окончания университета поступил в очную аспирантуру НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. В 2002 году защитил диссертацию на соискание степени кандидата медицинских наук на тему «Повреждения хромосомы 17 в билатеральных карциномах молочной железы» по специальностям 14.00.14 – «онкология» и 03.00.04 «биохимия». С 1996 по 1999 гг. занимал должность лаборанта-исследователя лаборатории молекулярной генетики НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, с 2002 г. – научного сотрудника лаборатории молекулярной онкологии, а с 2010 г. – старшего научного сотрудника этого подразделения. В 2012 году закончил ординатуру по специальности «генетика» на кафедре общей и молекулярной медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. С 2011 года по настоящее время занимает должность доцента кафедры общей и молекулярной медицинской генетики ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. В 2018 г. прошел профессиональную переподготовку по специальности «лабораторная генетика». C 2020 г. по совместительству работает в качестве врача-генетика консультативного отделения Санкт-Петербургского государственного казенного учреждения здравоохранения диагностический центр (медико-генетический).

Диссертация выполнена в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова на базе научной лаборатории молекулярной онкологии.

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН Имянитов Евгений Наумович, руководитель научного отдела биологии опухолевого роста ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Официальные оппоненты:

- Кушлинский Николай Евгеньевич – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, лауреат Государственной премии, заведующий лабораторией клинической биохимии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва);

- Орлов Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии» (Сочи);

- Цуканов Алексей Сергеевич – доктор медицинских наук, руководитель отдела лабораторной генетики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва).

Официальные оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва) в своем положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук, профессором, академиком РАН, заведующим кафедрой онкологии и лучевой терапии ЛФ Стилиди Иваном Сократовичем и доктором медицинских наук, заведующим кафедрой общей и медицинской генетики МБФ Воиновой Викторией Юрьевной, указала, что диссертационная работа Суспицына Евгения Николаевича «Молекулярная диагностика наследственных заболеваний, ассоциированных с повышенным риском возникновения опухолей», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 1.5.7. Генетика, является законченной научно-квалификационной работой, решающей актуальную научную проблему оптимизации ДНК-диагностики редких заболеваний, для которых характерен высокий риск развития новообразований.

По своей актуальности, научной новизне, объему и уровню выполненных исследований и практической значимости полученных результатов, работа соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденных Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции с изменениями, утвержденными Постановлением Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. № 335, ред. от 01 октября 2018 г. № 1168, ред. от 20.03.2021 № 426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 1.5.7. Генетика.

Соискатель имеет 150 опубликованных работ, в том числе по теме исследования опубликовано 134 печатных работы, из них 48 в рецензируемых научных изданиях, из которых 22 работы опубликованы в изданиях, принадлежащих к квартилю Q1. Получен патент на изобретение: «Способ синтеза наборов олигонуклеотидов для ампликонного таргетного секвенирования» (№ 2755538 от 17.09.2021 г., бюл. №26).

Основные работы:

1. Buslov K.G., Iyevleva A.G., Chekmariova E.V., **Suspitsin E.N.**, Togo A.V., Kuligina E.Sh., Sokolenko A.P., Matsko D.E., Turkevich E.A., Lazareva Y.R., Chagunava O.L., Bit-Sava E.M., Semiglazov V.F., Devilee P., Cornelisse C., Hanson K.P., Imyanitov E.N. NBS1 657del5 mutation may contribute only to a limited fraction of breast cancer cases in Russia // Int. J. Cancer. -2005. – Vol. 114. – P. 585–589. Авторский вклад 85%. *Данная работа оценивает вклад мутаций NBS1/NBN в общую структуру наследственного рака молочной железы в России; продемонстрирована частота потерь гетерозиготности в локусе NBN в опухолевой ткани.*
2. Sokolenko A.P., Mitiushkina N.V., Buslov K.G., Bit-Sava E.M., Ievleva A.G., Chekmariova E.V., Kuligina E.Sh., Ulibina Y.M., Rozanov M.E., **Suspitsin E.N.**, Matsko D.E., Chagunava O.L., Trofimov D.Yu., Devilee P., Cornelisse C., Togo A.V., Semiglazov V.F., Imyanitov E.N. High frequency of BRCA1 5382insC mutation in Russia breast cancer patients // Eur J Cancer, 42, 2006, P. 1380–1384. Авторский вклад 80%. *Данная работа впервые отмечает необычно высокую частоту мутации BRCA1 5382insC (5266dup) у российских пациенток с билатеральным и монолатеральным раком молочной железы.*
3. Sokolenko A., Iyevleva A., Preobrazhenskaya E., Mitiushkina N., Abysheva S., **Suspitsin E.**, Kuligina E., Gorodnova T., Pfeifer W., Togo A., Turkevich E., Ivantsov A., Voskresenskiy D., Dolmatov G., Bit-Sava E., Matsko D., Semiglazov V., Fichtner I., Larionov A., Kuznetsov S., Antoniou A., Imyanitov E. High prevalence and breast cancer predisposing role of the BLM c.1642 C>T (Q548X) mutation in Russia // Int. J. Cancer. – 2012. – Vol. 130(12). – P. 2867–2873. Авторский вклад 80%. *В данной работе впервые выявлена высокая популяционная частота мутации BLM Q548X и представлены свидетельства того, что носительство* *данного варианта моногократно повышает риск развития рака молочной железы; показано отсутствие соматической утраты локуса BLM в опухолях, развившихся у носительниц.*
4. Янус Г.А., Корнилов А.В., **Суспицын Е.Н.**, Зайцева О.А., Яцук О.С., Стрекалов Д.Л., Поляков И.С., Бреништер С.И., Правосудов И.В., Гуляев А.В., Семиглазов В.В., Имянитов Е.Н. Молекулярно-генетическая диагностика наследственного неполипозного рака толстой кишки // Сибирский онкологический журнал. – 2012. - № 2(50). - С. 29–38. Авторский вклад 75%. *В данной работе представлен разработанный авторами алгоритм ДНК-диагностики наследственного неполипозного рака толстой кишки (синдрома Линча).*
5. **Suspitsin E.N.**, Yanus G.A., Sokolenko A.P., Yatsuk O.S., Zaitseva O.A., Bessonov A.A., Ivantsov A.O., Heinstein V.A., Klimashevskiy V.F., Togo A.V., Imyanitov E.N. Development of breast tumors in CHEK2, NBN/NBS1 and BLM mutation carriers does not commonly involve somatic inactivation of the wild-type allele // Med. Oncol. - 2014, Vol. 31. - P. 828. Авторский вклад 90%. *В данной работе проанализирована частота соматических потерь гетерозиготности в локусах CHEK2, NBN/NBS1, BLM; сделаны выводы о возможных механизмах развития карцином молочной железы у носительниц наследственных мутаций.*
6. **Suspitsin E.N.**, Sibgatullina F.I., Lyazina L.V., Imyanitov E.N. First Two Cases of Bloom Syndrome in Russia: Lack of Skin Manifestations in a BLM c.1642C>T (p.Q548X) Homozygote as a Likely Cause of Underdiagnosis // Mol. Syndromol. – 2017. - Vol. 8. - P. 103–106. Авторский вклад 95%. *Данная работа содержит описание первых генетически-подтвержденных случаев синдрома Блума в России; описан неполный фенотип этого заболевания с отсутствием лицевой эритемы.*
7. **Suspitsin E.N.**, Yanus G.A., Dorofeeva M.Y., Ledashcheva T.A., Nikitina N.V., Buyanova G.V., Saifullina E.V., Sokolenko A.P., Imyanitov E.N. Pattern of TSC1 and TSC2 germline mutations in Russian patients with tuberous sclerosis // J. Hum. Genet. – 2018. - Vol. 63(5). - P. 597–604. Авторский вклад 85%. *В данной работе впервые в России проведен систематический анализ мутаций TSC1 и TSC2 у пациентов с туберозным склерозом; проанализированы корреляции между генотипом и клинико-морфологическими хараткристиками больных.*
8. **Suspitsin E**, Sokolenko A, Bizin I, Tumakova A, Guseva M, Sokolova N, Vakhlyarskaya S, Kondratenko I, Imyanitov E. ATM mutation spectrum in Russian children with ataxia-telangiectasia. Eur. J. Med. Genet. – 2020. – Vol. 63(1). – P.103630. Авторский вклад 95%. *Результаты данной работы свидетельствуют о наличии частых повторяющихся патогенных аллелей ATM у российских больных атаксией-телеангиэктазией.*
9. Yanus GA, Akhapkina TA, Iyevleva AG, Kornilov AV, **Suspitsin EN**, Kuligina ES, Ivantsov AO, Aleksakhina SN, Sokolova TN, Sokolenko AP, Togo AV, Imyanitov EN. The spectrum of Lynch syndrome-associated germ-line mutations in Russia. Eur. J. Med. Genet. – 2020. Vol. 63(3) - P. 103753. Авторский вклад 80%. *В данной работе представлены результаты исследования мутаций в генах репарации неспаренных оснований ДНК у пациентов с признаками наследственного неполипозного рака толстой кишки (синдрома Линча).*
10. **Suspitsin EN**, Guseva MN, Kostik MM, Sokolenko AP, Skripchenko NV, Levina AS, Goleva OV, Dubko MF, Tumakova AV, Makhova MA, Lyazina LV, Bizin IV, Sokolova NE, Gabrusskaya TV, Ditkovskaya LV, Kozlova OP, Vahliarskaya SS, Kondratenko IV, Imyanitov EN. Next generation sequencing analysis of consecutive Russian patients with clinical suspicion of inborn errors of immunity. Clin. Genet. – 2020. – Vol. 98(3). – P. 231–239. Авторский вклад 95%. *В данной работе проведен систематический анализ частоты и спектра мутаций на крупной выборке российских пациентов с первичными иммунодефицитами.*

Материалов или отдельных результатов, используемых в диссертации без ссылок на авторов и (или) источников заимствования, нет. Недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, отсутствуют.

На автореферат поступило 2 отзыва от:

- доктора биологических наук, профессора Харченко Татьяны Владимировны, заведующей кафедрой медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации;

- доктора биологических наук Капустина Сергея Игоревича, биолога вирусологического центра Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 31».

Все отзывы положительные, не содержат замечаний.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что они являются ведущими специалистами по теме диссертационного исследования и дали свое согласие, а ведущей организации – тем, что она является ведущей научной организацией в области онкологии и генетики.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

* **получены** объективные данные о спектре молекулярно-генетических повреждений у российских пациентов с рядом наследственных синдромов, ассоциированных с повышенным риском развития опухолей;
* **продемонстрировано**, что для карцином молочной железы, развившихся на фоне наследственного дефекта BLM нехарактерен феномен соматической утраты интактного аллеля;
* **установлено**, что у российских пациентов с туберозным склерозом наблюдается доминирование спорадических форм заболевания, связанных с мутациями de novo;
* **обнаружен** новый клинический вариант синдрома Блума без лицевой эритемы;
* **выявлены** повторяющиеся патогенные варианты, характерные для российских пациентов с атаксией-телеангиэктазией;
* **доказана** ассоциация между носительством мутации BLM p.Q548\* и повышенным риском развития рака молочной железы.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

**- представлены** данные об особенностях генетического груза населения России в отношении ряда наследственных заболеваний (наследственный неполипозный рак толстой кишки, синдром Пейтца-Егерса, туберозного склероза, атаксии-телеангиэктазии, наследственного рака молочной железы). Впервые установлена связь мутаций гена BLM с риском развития рака молочной железы, описаны морфологические и генетические характеристики карцином, возникающих у носительниц этих мутаций. Описано существование нетипичной клинической картины синдрома Блума.

Значение полученных результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

* **показано** существование повторяющихся патогенных вариантов, ассоциированных с развитием наследственного рака молочной железы и атаксии-телеангиэктазии у российских больных;
* **разработан** алгоритм ДНК-диагностики синдрома Линча;
* **разработаны** критерии отбора пациентов с рекуррентными инфекциями для дальнейшего поиска мутаций в генах первичных иммунодефицитов;
* **доказана** эффективность использования высокопроизводительного таргетного секвенирования для диагностики первичных иммунодефицитов.

Полученные соискателем результаты исследования внедрены и используются в научно-исследовательской и практической работе научной лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Материалы диссертации используются в учебном процессе кафедры общей и молекулярной медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Достоверность полученных результатов исследования обеспечивается репрезентативным объемом изученной группы, включающей 5500 больных различными наследственными заболеваниями, достаточным количеством исследованного биологического материала, использованием современных молекулярно-генетических методов и адекватных методов статистического анализа данных. Все полученные выводы и положения, выносимые на защиту, являются обоснованными и логично вытекают из материалов проведенного научного исследования, а также соответствуют поставленным задачам.

Личный вклад автора заключается в проведении всех основных этапов диссертационного исследования, включая создание регистра пациентов, обработку данных историй болезни и результатов высокопроизводительного секвенирования, а также обобщение полученных результатов. Пациенты, имеющие фенотипические особенности, лично осмотрены автором на консультациях в качестве врача-генетика. Непосредственно автором сформулированы цель, задачи и рабочие гипотезы, научно обоснованы выводы и практические рекомендации.

Самостоятельно выполнены анализ отечественной и зарубежной литературы по теме работы, лабораторные исследования, статистическая обработка полученных результатов, подготовка иллюстративного материала. Молекулярно-генетический анализ (таргетное и экзомное секвенирование нового поколения) выполнен совместно с коллективом научной лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

На заседании 27.12.2022 диссертационный совет пришел к выводу, что в диссертационной работе Суспицына Евгений Николаевича на тему «Молекулярная диагностика наследственных заболеваний, ассоциированных с повышенным риском возникновения опухолей» по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия; 1.5.7. Генетика, решена важная актуальная научная проблема оптимизации ДНК-диагностики редких заболеваний, для которых характерен высокий риск развития новообразований. Полученные автором результаты открывают перспективы дальнейшего изучения редких (орфанных) заболеваний с повышенным онкологическим риском. В практическом плане полученные результаты могут быть использованы для улучшения диагностики и лечения больных рядом наследственных заболеваний, формирования групп повышенного онкологического риска, планирования схем профилактических обследований и оптимизации процесса медико-генетического консультирования семей. Диссертационный совет принял решение присудить Суспицыну Евгению Николаевичу ученую степень доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия; 1.5.7. Генетика.

При проведении тайного электронного голосования диссертационный совет в количестве – 24 человек, из них докторов наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия – 20, по специальности 1.5.7. Генетика – 4, участвовавших в заседании, из 32 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 4 человека по специальности 1.5.7. Генетика, проголосовали: за – 24, против – нет, недействительных бюллетеней тайного электронного голосования/не проголосовали – нет.

Председатель диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор,

член-корреспондент РАН Беляев Алексей Михайлович

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук Филатова Лариса Валентиновна

27.12.2022