

«Утверждаю»

Директор ФГБУ «Российский научный
центр радиологии и хирургических
технологий им. ак. А.М. Гранова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации, д.м.н.



_____ Д.Н. Майстренко

« 13 » мая 2024 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы Степанова Ильи Александровича на тему: «Разработка молекулярно-генетического подхода к диагностике синдрома Ли-Фраумени на основе высокопроизводительного секвенирования», представленной к защите в диссертационный совет 21.1.033.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6 онкология, лучевая терапия.

Актуальность темы диссертации

Диссертационная работа Степанова Ильи Александровича посвящена исследованию синдрома Ли-Фраумени (СЛФ), который характеризуется чрезвычайно высоким риском возникновения опухолей в различных локализациях. Работа направлена на оптимизацию молекулярно-генетического тестирования наследственных мутаций в гене *TP53* (причина СЛФ). Диагностический алгоритм для выявления мутаций в гене *TP53*, описанный в работе, позволяет сделать тестирование доступнее и увеличить охват кандидатов. В целом актуальность работы не вызывает сомнения, так как подходы к молекулярно-генетической диагностике СЛФ не регламентированы, а эпидемиология, пенетрантность мутаций, особенности клинических проявлений СЛФ недостаточно изучены,

Научная новизна исследования и ценность полученных результатов

Предложен подход, повышающий доступность диагностики СЛФ. Существенное улучшение – разработка набора олигонуклеотидов (необходимая составляющая для подготовки высокопроизводительного секвенирования). Набор учитывает особенности гена *TP53* (GC-богатый состав), разработан, синтезирован и апробирован соискателем.

Коллекция образцов сформирована на основе общепринятых критериев Шомпре, разработанных для определения вероятных носителей наследственной мутации в гене *TP53*. Все образцы исследованы при помощи NGS. Изучен большой массив образцов (1903).

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Общие научные положения, сформулированные в диссертации Степанова И.А. основываются на литературных данных и результатах собственных исследований. Положения сформулированы ясно и основаны на полученных результатах. Цели и задачи исследования изложены четко и последовательно. Выводы и практические рекомендации логичны и отражают суть проведенного исследования.

Достоверность полученных результатов подтверждается большим количеством исследованных образцов, использованием современных методов оценки и адекватной статистической обработкой.

Оценка содержания работы

Диссертационная работа изложена на 121 странице и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и приложений. Работа включает 15 рисунков, 17 таблиц и 3 приложения с таблицами. Список литературы содержит 135 источников, в том числе 4 отечественных и 131 зарубежный.

Во введении автор обосновывает актуальность исследуемой проблемы, формулирует цель и задачи исследования, характеризует научную новизну, практическую значимость работы, а также описывает методологию исследования. Представлены основные положения работы, которые автор выносит на защиту. В этом разделе представлены также данные о внедрении, апробации результатов исследования, а также о личном вкладе автора в выполнении исследования. Замечаний по этому разделу работы нет.

Обзор литературы состоит из разделов, которые посвящены краткой истории изучения СЛФ, эпидемиологии, молекулярным механизмам патогенеза, частоте опухолевых локализаций в зависимости от возраста, а также способам детекции наследственных мутаций в гене *TP53*. Глава содержит современные данные и большое число литературных ссылок. Замечаний по этому разделу нет.

Вторая глава посвящена материалам и методам исследования. В ней отражен план работы и общий дизайн исследования. Коллекция образцов разделена на три части в

зависимости от возрастной группы пациентов: от рождения до 15 лет, от 15 до 50 лет и старше 50.

Детально описано выделение нуклеиновых кислот из крови и парафиновых срезов. Дано обоснование выбора панели обогащения при помощи гибридизации ДНК с зондами. Описана методика синтеза набора зондов (олигонуклеотидов). Принципиальных замечаний по этой главе нет.

В третьей главе представлены результаты исследования. Автор представляет последовательность олигонуклеотидов и результаты апробации. Описывает подход к диагностике и представляет случаи с наследственной мутацией в гене *TP53*. Принципиальных замечаний по этой главе нет.

В четвертой главе, которая посвящена обсуждению полученных результатов, приводятся клинические особенности позитивных случаев, обсуждается спектр обнаруженных мутаций, и их ассоциация с возрастом начала заболевания. Принципиальных замечаний по данной главе нет.

Диссертацию завершают выводы и практические рекомендации. Выводы соответствуют задачам исследования, основаны на фактических данных, полученных соискателем, четко сформулированы и не вызывают возражений. Практически рекомендации также основаны на полученных данных и касаются методологических аспектов проведения молекулярно-генетических исследований.

Результаты диссертационного исследования опубликованы в 4 печатных работах, из которых 3 — в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, 1 – в зарубежном издании, индексируемом в Web of Science и Scopus. Автореферат и научные публикации достаточно полно отражают результаты диссертационной работы. По автореферату замечаний нет.

Значимость работы для науки и практики

С точки зрения медицины ценность полученных результатов заключается в том, что создан инструмент, позволяющий выявлять наследственные мутации в гене *TP53* с высокой эффективностью, продемонстрирован способ повышения доступности молекулярно-генетических исследований, корректно оценена распространенность синдрома среди онкологических пациентов.

Внедрение результатов исследования

Работа выполнена в лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России. Полученные результаты работы внедрены в научно-практическую деятельность подразделения (акт внедрения результатов

от 24.07.2023).

Заключение

Диссертационная работа Степанова Ильи Александровича на тему: «Разработка молекулярно-генетического подхода к диагностике синдрома Ли-Фраумени на основе высокопроизводительного секвенирования», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задач, направленных на оптимизацию молекулярно-генетического тестирования пациентов с синдромом Ли-Фраумени.

Таким образом, по своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», от 24.09.2013 №842 (редакция от 26.10.2023 № 1786) утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Степанов Илья Александрович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. – онкология, лучевая терапия.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры радиологии, хирургии и онкологии ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России 13.05.2024, протокол № 5.

« 13 » мая 2024 г.

Научный руководитель
ФГБУ «Российский научный центр
радиологии и хирургических технологий
им. ак. А.М. Гранова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
д.м.н., профессор, академик РАН



Гранов Д.А.

Подпись руки: д.м.н. Гранова Д.А. заверяю.

Ученый секретарь
ФГБУ «Российский научный центр
радиологии и хирургических технологий
им. ак. А.М. Гранова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации, д.м.н.



Бланк О.А.

Адрес: 197758, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70, тел. +78125968462, e-mail: info@rccrst.ru