

## ОТЗЫВ

кандидата медицинских наук, заведующей онкологическим дневным стационаром  
федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-  
клинический центр физико-химической медицины им. Ю.М. Лопухина»  
федерального медико-биологического агентства России Гордеевой Ольги Олеговны  
на автореферат диссертационной работы Данишевич Анастасии Михайловны  
«Изучение фено-генотипических характеристик спорадического и наследственного  
рака желудка у пациентов российской популяции», представленной на соискание  
ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям

### 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 1.5.7. Генетика

Рак желудка (РЖ) остается одной из ведущих причин смертности от онкологических заболеваний в мире. В России проблема усугубляется поздней диагностикой и ограниченными возможностями применения современных методов лечения, таких как таргетная и иммунотерапия. Автор обоснованно подчеркивает необходимость поиска новых молекулярно-генетических маркеров для улучшения прогнозирования и выбора оптимальной тактики лечения.

Согласно молекулярным классификациям, разработанным Европейской группой по созданию атласа генома рака и Азиатской группой по исследованию рака, наибольший интерес представляют подтипы РЖ с микросателлитной нестабильностью и Эпштейн-Барр-ассоциированные опухоли, которые отличаются благоприятным прогнозом и иммуногенностью. Также данные подтипы характеризуются различными молекулярными нарушениями опухоли, однако роль соматических мутаций в генах *KRAS*, *BRAF* и *PIK3CA*, как одних из наиболее актуальных молекулярных мишеней, при РЖ на сегодняшний день не определена.

Важным аспектом остается профилактика РЖ, особенно у пациентов с наследственной предрасположенностью, так как 1-3% случаев заболевания связаны с наследственными опухолевыми синдромами. Выявление герминальных мутаций позволяет не только индивидуализировать лечение, но и предотвратить развитие вторичных опухолей у носителей мутации и их родственников. На сегодняшний день частота наследственно-обусловленных форм РЖ в российской популяции не установлена, их клинические характеристики описаны недостаточно

В результате исследования автором установлена частота микросателлитно нестабильного и Эпштейн-Барр-ассоциированного РЖ, а также частота соматических

мутаций в «горячих» точках генов *KRAS*, *BRAF*, *PIK3CA* с применением биологического материала большой выборки пациентов из российской популяции. В ходе работы обозначены клинические характеристики этих опухолей, определена прогностическая значимость статуса микросателлитной нестабильности и вируса Эпштейн-Барр при РЖ. Также по результатам исследования установлена частота наследственных форм РЖ, изучены спектр и частота клинически значимых герминальных вариантов у пациентов с подозрением на наследственно-ассоциированный РЖ, в дополнение автором оценена частота герминальных мутаций в генах системы репарации путем гомологичной рекомбинации и системы репарации неспаренных оснований.

В целом, работа выполнена на высоком методическом уровне, все представленные результаты получены с применением репрезентативного материала, достаточного для выполнения поставленных задач. Достоверность полученных данных достигнута применением современных методов статистического анализа, полученные результаты являются значимыми для развития затронутых направлений науки и медицины. Новизна исследования отражена в выводах и практических рекомендациях, приведенных в диссертации. Цель исследования, положения, выносимые на защиту, сформулированы четко, задачи полностью решены и в работе выполнены.

Материал, изложенный в автореферате, выстроен в логической последовательности, иллюстрирован рисунками и таблицами и отражает суть диссертационной работы. Принципиальных замечаний по его оформлению и содержанию нет.

Результаты диссертации отражены в 8 печатных работах, из них 3 в журналах рекомендуемых перечнем ВАК при Минобрнауки России, а также представлены на отечественных и зарубежных конференциях.

Согласно представленному автореферату, диссертационная работа Данишевич Анастасии Михайловны «Изучение фено-генотипических характеристик sporadic и наследственного рака желудка у пациентов российской популяции» является самостоятельным, законченным квалификационным исследованием, в котором осуществлено решение актуальной задачи, имеющей важное значение для практического здравоохранения.

Работа соответствует всем требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в действующей редакции Постановлений Правительства Российской Федерации), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Данишевич Анастасии Михайловна заслуживает

присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 1.5.7. Генетика.

*Согласна на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных.*

к.м.н. Гордеева Ольга Олеговна  
врач-онколог, химиотерапевт,  
заведующая онкологическим дневным стационаром  
Федерального научно-клинического центра  
Физико-химической медицины имени академика Ю.М.Лопухина  
Федерального медико-биологического агентства

  
«11» марта 2025 г.

Подпись кандидата медицинских наук

Гордеевой Ольги Олеговны

«ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь

Федерального научно-клинического центра

Физико-химической медицины имени академика Ю.М.Лопухина

Федерального медико-биологического агентства

Кандидат биологических наук

Кострюкова Елена Сергеевна



11.03.2025

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины им. Ю.М. Лопухина» федерального медико-биологического агентства России

143007, Московская область, г. Одинцово, Красногорское шоссе, дом 15

+7 (495) 593-5219, kb123@rcpcm.org, <https://rcpcm.ru/>

## **ОТЗЫВ**

**доктора медицинских наук, заведующего лабораторией генетики центра патологоанатомической диагностики и молекулярной генетики государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городской клинической больницы имени С. С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы» Бяховой Марии Михайловны на автореферат диссертационной работы Данишевич Анастасии Михайловны «Изучение фено-генотипических характеристик спорадического и наследственного рака желудка у пациентов российской популяции», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям**

**3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 1.5.7. Генетика**

Известно, что рак желудка (РЖ) — является одним из самых распространенных злокачественных заболеваний не только в мире, но и в России. В течение последних лет опубликовано большое число работ, посвященных изучению молекулярно-генетических характеристик РЖ и поиску новых молекулярных маркеров с целью индивидуализации лечения заболевания. На сегодняшний день существует ограниченный пул препаратов, доступных для лечения РЖ, терапия с применением препаратов персонализированной терапии доступна только в группе лиц с III-IV стадиями заболевания. В связи с этим диссертация Данишевич А.М., посвященная изучению фено-генотипических характеристик наследственного и спорадического РЖ у пациентов из России, актуальна и имеет несомненную теоретическую и практическую значимость.

Диссертантом четко сформулирована цель исследования, поставлены конкретные, логически сформулированные задачи. Достоверность результатов работы, научных положений и выводов подтверждается большим объемом данных, полученных с использованием современных методов исследования. Представлен большой теоретический и практический

методический материал. Выводы соответствуют задачам исследования и вытекают из полученных автором результатов.

В представленной работе на российской выборке пациентов показана частота Эпштейн-Барр-ассоциированного и микросателлитно нестабильного РЖ, описаны клинические характеристики и прогностическое значение этих подтипов. Автором обоснована целесообразность и клиническое значение молекулярно-генетического обследования больных РЖ на наличие ДНК вируса Эпштейн-Барр и статуса микросателлитной нестабильности. Также по результатам исследования описана частота соматических мутаций в генах *KRAS*, *BRAF*, *PIK3CA*, в том числе с учетом статуса микросателлитной нестабильности и вируса Эпштейна-Барр. Определен спектр наследственных опухолевых синдромов, ассоциированных с РЖ в нашей стране, описаны частота и спектр герминальных мутаций, а также представлены новые патогенных клинически значимые варианты, имеющие значение в развитии наследственного-обусловленного РЖ. По результатам работы даны практические рекомендации по медико-генетическому консультированию и ДНК-тестированию больных РЖ, предложены критерии отбора пациентов, подходящих для молекулярно-генетического обследования, с учетом характеристик больных из России, что является важным аспектом работы в связи с отсутствием стандартизированных рекомендаций в нашей стране. Полученные результаты исследования имеют большое значение для развития персонализированного подхода к лечению и профилактике РЖ, а также выявлению пациентов с наследственной предрасположенностью к РЖ.

По материалам диссертации опубликовано 8 работ, 3 из которых опубликованы в журналах, рекомендуемых ВАК.

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию автореферата нет. Фактический материал изложен в логической последовательности, иллюстрирован рисунками и таблицами.

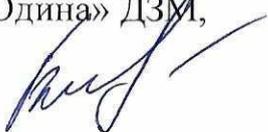
Ознакомление с материалами автореферата позволяет заключить, что диссертация Данишевич Анастасии Михайловны «Изучение фено-

генотипических характеристик спорадического и наследственного рака желудка у пациентов российской популяции» является законченным квалификационным исследованием, осуществлено решение научной задачи - анализ фено-генотипических характеристик спорадического и наследственного рака желудка у пациентов российской популяции, имеющей важное значение для развития онкологии и генетики.

Работа соответствует всем 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 кандидатским диссертациям, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 1.5.7. Генетика.

*Согласна на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных в диссертационный совет 21.1.032.01 (Д 001.017.01), созданный на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.*

Заведующий лабораторией генетики центра патологоанатомической диагностики и молекулярной генетики  
ГБУЗ «ГКБ имени С.С. Юдина» ДЗМ,  
д.м.н.



Бяхова Мария Михайловна  
« 17 » 03 2025 г.

Подпись д.м.н. Бяховой Марии Михайловны «заверяю».

Начальник отдела кадров ГБУЗ «ГКБ имени С.С. Юдина» ДЗМ



Спицына Анна Михайловна  
« 17 » 03 2025 г.

ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С. С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»

115446, г. Москва, Коломенский проезд, д.4

+7 499 612-45-66, gkb-yudina@zdrav.mos.ru, <https://gkbyudina.ru/>