

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор федерального государственного  
бюджетного научного учреждения  
«Медико-генетический научный центр  
имени академика Н.П. Бочкова»  
(ФГБНУ «МГНЦ»),  
доктор медицинских наук, академик РАН



Куцев С.И.  
2025 г.

*С.И. Куцев*  
«февраль»

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» (ФГБНУ «МГНЦ») на диссертацию Данишевич Анастасии Михайловны «Изучение фено-генотипических характеристик спорадического и наследственного рака желудка у пациентов российской популяции» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по научным специальностям 3.1.6 Онкология, лучевая терапия и 1.5.7 Генетика.

#### Актуальность темы диссертации и новизна исследования

Рак желудка (РЖ) по-прежнему входит в число наиболее частых онкологических заболеваний у взрослых в России. Несмотря на снижение среднегодового темпа прироста заболеваемости за последнее десятилетие летальность от РЖ остается неизменно высокой. РЖ является клинически и генетически гетерогенным заболеванием, описаны как наследственные, так и спорадические формы РЖ. Наследственный РЖ может быть клиническим проявлением десятков различных наследственных онкологических синдромов. До настоящего времени в нашей стране практически не проводилась систематизация и разработка единого подхода к медико-генетическому консультированию и молекулярно-генетическому тестированию при подозрении на наследственный РЖ. При спорадическом РЖ, который составляет большинство случаев заболевания, применяют гистопатологические системы классификации с определением молекулярного подтипа опухоли, что влияет на выбор тактики лечения. Однако в связи со сложностью методик тестирования подобное молекулярное профилирование применяется ограниченно, а клиническое значение самих молекулярно-генетических нарушений при РЖ остается предметом интенсивного изучения.

Диссертационная работа Данишевич Анастасии Михайловны посвящена анализу генотипических характеристик спорадического и наследственного РЖ у российских пациентов. Научная новизна диссертационной работы Данишевич А.М. заключается в определении частоты и спектра герминальных мутаций при наследственно-обусловленных формах РЖ в российской популяции. Установлена частота и охарактеризованы клинические особенности Эпштейн-Барр - ассоциированных и микросателлитно нестабильных опухолей желудка, а также определено прогностическое значение этих подтипов. Исследование позволило охарактеризовать соматические мутации генов *KRAS*, *BRAF*, *PIK3CA* в РЖ, в том числе в зависимости от статуса микросателлитной нестабильности, на основе анализа большого объема клинических данных о больных РЖ за длительный период наблюдения.

Практическим результатом работы стало создание схемы обследования пациентов с наследственным РЖ, в которой важное место отводится высокопроизводительному секвенированию, что позволило эффективно выявлять причину заболевания и улучшить эффективность медико-генетического консультирования, снизить риск позднего выявления вторичных опухолей у пациентов с наследственными онкологическими синдромами. Также проведенное молекулярно-генетическое тестирование позволило оценить прогностическое значение статуса микросателлитной нестабильности и вируса Эпштейн – Барр при РЖ у российских пациентов. Эти данные позволят повысить эффективность выявления групп высокого риска и обеспечить своевременное проведение мероприятий, направленных на снижение смертности от РЖ.

Дополнительно работа расширяет возможности индивидуализации лечения за счет учета молекулярных особенностей опухолей, что способствует повышению точности и эффективности применения современных таргетных препаратов.

Таким образом, исследование имеет важное значение для совершенствования как профилактических, так и терапевтических подходов у больных с наследственным и спорадическим РЖ, обеспечивая интеграцию научных достижений в области молекулярной онкологии и генетики в практическое здравоохранение.

**Личное участие автора** определяется в первую очередь разработкой общей структурой работы, анализом литературных данных, сбором биоматериала, оптимизацией методологического подхода, интерпретацией результатов молекулярно-генетической диагностики и медико-генетическим консультированием пациентов. Текст и выводы диссертации сформулированы и написаны автором. Автор лично проводил молекулярно-генетические исследования, обработку и интерпретацию полученных данных с использованием современных биоинформатических

методов. Автором подготовлены и опубликованы печатные работы в журналах, рекомендованных перечнем ВАК, в которых отражены основные результаты работы.

**Апробация работы** проходила на международных и российских конференциях, в том числе на 53-й международной конференции European Human Genetics Virtual Conference ESHG2020.2 (онлайн формат, 2020), III Всероссийской конференции с международным участием «Опухолевые маркеры: фундаментальные и клинические аспекты» (Республика Алтай, г. Горно-Алтайск, 2021), Пятой международной научно-практической конференции «NGS в медицинской генетике» (г. Суздаль, 2021) и 56-й Международной конференции European Human Genetics Conference (гибридный формат, г. Глазго, Шотландия, 2023).

По материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, индексируемых в международной базе Scopus.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Полученные автором данные служат основой для дальнейшего изучения представленных генетических нарушений и расширения имеющихся возможностей ДНК-диагностики РЖ у российских пациентов. Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, направлению исследований «Разработка и совершенствование программ скрининга и ранней диагностики», и паспорту научной специальности 1.5.7. Генетика, направлению исследований «Генетика человека. Медицинская генетика. Наследственные болезни. Медико-генетическое консультирование. Болезни с наследственной предрасположенностью. Генетика старения. Иммуногенетика. Онкогенетика. Генетика поведения. Молекулярногенетическая/биохимическая диагностика заболеваний человека. Фармакогенетика. Генотоксикология. Генетическая терапия».

Автором обоснована клиническая целесообразность и прогностическое значение исследования статуса микросателлитной нестабильности и вируса Эпштейна-Барр у больных РЖ. Изучены частота и клинические характеристики наследственных форм РЖ, описаны новые герминальные варианты. Даны практические рекомендации по проведению молекулярно-генетической диагностики и медико-генетического консультирования больных РЖ. Результаты выполненного исследования внедрены в обучающий процесс врачей ординаторов, врачей-генетиков, врачей-лабораторных генетиков, а также применяются в клинической практике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты исследования являются основополагающими для дальнейшей разработки темы с применением альтернативных методов молекулярно-генетической диагностики на больших выборках больных РЖ из России. Представленные практические рекомендации, разработанные с учетом полученных результатов, могут быть направлены на совершенствование процесса постдипломного образования и профессиональной деятельности врачей-онкологов, врачей лабораторной диагностики, генетиков, лабораторных генетиков, гастроэнтерологов в учреждениях онкологического и общего профилей.

### **Структура и характеристика работы**

Диссертационная работа Данишевич А.М. построена в соответствии с требованиями ГОСТ, предъявляемыми к оформлению кандидатской диссертации, и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, двух глав результатов исследования и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, который содержит 217 источников (12 отечественных и 205 зарубежных). Материалы диссертации изложены на 117 страницах машинописного текста. Работа иллюстрирована 19 рисунками и 15 таблицами.

Во «Введении» автор обосновывает актуальность темы, определяет цель и задачи исследования, подтверждает новизну, теоретическую и практическую значимость работы, описывает степень достоверности и апробацию результатов, методологию исследования, положения на защиту, структуру работы.

Глава «Обзор литературы» обоснована и сфокусирована на общей теме исследования, состоит из пяти разделов, каждый из которых включает от 1 до 5 подразделов. В первом разделе автор рассматривает ключевые факторы риска развития РЖ: гастриты, инфекцию *H. pylori*, наследственность и другие. Второй раздел посвящён гистологической классификации РЖ. Описаны основные подтипы РЖ по классификациям Лаурен и Всемирной организации здравоохранения. Далее логично следует третий раздел с описанием подходов к молекулярному фенотипированию РЖ. В четвертом разделе литературного обзора описана молекулярная классификация РЖ с указанием особенностей профилирования каждого из них (Эпштейн – Барр – позитивного, микросателлитно-нестабильного, хромосомно-нестабильного, геномно-стабильного). Описаны молекулярные маркеры РЖ, применяемые в современной клинической практике, в том числе, в России. В пятом разделе Данишевич А.М. уделяет внимание наследственному РЖ. Детально описаны клинические диагностические критерии, герминальные мутации в генах-кандидатах, способы диагностики, динамическое наблюдение и медико-

генетическое консультирование при наследственных онкологических синдромах, связанных с повышенным риском развития РЖ. Подразделы посвящены наследственному диффузному РЖ, аденоматозному полипозному синдрому, BRCA-онкосиндрому, синдрому Ли-Фраумени, синдрому Пейтца-Егерса, синдрому Линча и некоторым другим патологиям. Особое внимание уделяется инновационным методам молекулярно-генетической диагностики наследственного РЖ, а также дифференциальной диагностике фенотипически близких онкосиндромов.

Во второй главе диссертации «Материалы и методы» автором охарактеризованы образцы, используемые в работе, их получение и экспериментальные методы, включающие комплекс молекулярно-генетических методик, которые в полной мере соответствуют поставленным задачам. Всего в работе было проанализировано 310 пациентов с РЖ. Особое внимание уделено описанию используемой технологии высокопроизводительного секвенирования (NGS – next generation sequencing).

Главы, содержащие результаты работы и их обсуждение, изложены понятным, корректным профессиональным языком, а полученные данные сопровождаются соответствующими рисунками и таблицами. Важно отметить логичность и правильность проведения экспериментальных работ, грамотную статистическую обработку данных и их подробное описание. В главе 3 автор описывает результаты исследования спорадического РЖ. В разделах 3.1-3.2 определена частота выявления ДНК вируса Эпштейн-Барр и микросателлитной нестабильности в опухолях, которая соотнесена с гистологическим типом РЖ, локализацией новообразования, стадией заболевания. Оценена прогностическая значимость указанных выше генетических характеристик в контексте общей выживаемости пациентов на период до 8 лет после хирургического лечения. В разделе 3.3. определены спектр и частота соматических мутаций онкогенов *KRAS*, *BRAF* и *PIK3CA* в РЖ. Помимо сопоставления полученных данных с клиническими характеристиками и молекулярным профилем опухоли, определена когорта пациентов, которые могут получать таргетную терапию на основании проведенного молекулярно-генетического тестирования. Четвертая глава посвящена исследованию пациентов с наследственным РЖ. Разделы 4.1-4.2 содержат описание анализа 151 образца крови пациентов с подозрением на наследственный РЖ, в ходе которого была применена мультигенная NGS-панель из 44 генов, вовлеченных в канцерогенез. Проведено обсуждение полученных экспериментальных данных о выявленных патогенных / вероятно патогенных герминальных генетических вариантах в генах *CDH1*, *BRCA1/2*, *CHEK2*, *MLH1*, *MSH2*, *MLH3*, *BRIP1*, *ATM*, *MUTYH*, *NTHL1*, *TP53*. Рассмотрение патогенности и клинической значимости вариантов проведено с учетом личного и семейного онкологического анамнеза пациентов. В частности, благодаря клинико-генетическому анализу в информативной семье автор показал роль мутации c.9253del в гене *BRCA2* как этиологического фактора наследственного РЖ без других

фенотипических проявлений. В отдельные группы выделены варианты в генах репарации путем гомологичной рекомбинации и генах репарации неспаренных оснований. Отмечена важность генетического тестирования не только для динамического наблюдения, но и для профилактики и персонализированной терапии.

В «Заключении» подробно проанализированы и систематизированы полученные результаты, изложенные в предыдущих главах.

Выводы диссертации закономерно вытекают из основных научных положений, защищаемых автором, соответствуют цели и задачам исследования, имеют несомненное научное и практическое значение. Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов работы не вызывают сомнений.

### **Общее впечатление от работы**

Диссертационная работа логически структурирована, содержательна и написана грамотным научным языком. Высокой оценки заслуживает список литературы, представляющий собой полную и хорошо систематизированную подборку многочисленных актуальных научных источников, фактически предоставляя читателю руководство по медико-генетическому консультированию при наследственном РЖ. Работа выполнена на современном научно-методическом уровне, а представленные в диссертации положения, выносимые на защиту, четко аргументированы и основаны на достаточном объеме полученного экспериментального материала.

### **Заключение**

Диссертационная работа Данишевич А.М. на тему «Изучение фено-генотипических характеристик спорадического и наследственного рака желудка у пациентов российской популяции» является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований охарактеризовано прогностическое и предиктивное значение определения Эпштейн-Барр – ассоциированного подтипа РЖ и микросателлитной нестабильности в группе пациентов старше 50 лет, адаптирована мультигенная панель для NGS-тестирования и сформулированы подходы к диагностике и медико-генетическому консультированию российских пациентов с наследственным РЖ с учетом типа опухоли, личного и семейного онкологического анамнеза. Более того, полученные результаты могут быть внедрены в клиническую практику и для усовершенствования таргетной терапии злокачественных новообразований. Таким образом, по актуальности темы работы, объёму проведённых исследований, новизне полученных фундаментальных и практических результатов, обоснованности научных выводов и научной значимости диссертация соответствует требованиям

пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» (в действующей редакции Постановлений Правительства Российской Федерации), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Данишевич Анастасия Михайловна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по научным специальностям 3.1.6 Онкология, лучевая терапия и 1.5.7 Генетика.

Отзыв обсуждён и одобрен на заседании кафедры онкогенетики Института высшего и дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» 24 февраля 2025 г., протокол № 1.

Заместитель директора по научной работе  
ФГБНУ «МГНЦ»,  
доктор медицинских наук, доцент (1.5.7. Генетика),

  
Ижевская Вера Леонидовна  
«26» 02 2025г.

Заведующий кафедрой онкогенетики,  
ведущий научный сотрудник лаборатории эпигенетики  
ФГБНУ «МГНЦ»,  
кандидат медицинских наук, доцент (1.5.7. Генетика),

  
Михайленко Дмитрий Сергеевич  
«26» 02 2025г.

Подпись д.м.н., доцента Ижевской В.Л. и к.м.н., доцента Михайленко Д.С. «заверяю».

Ученый секретарь  
ФГБНУ «МГНЦ»,  
кандидат медицинских наук



  
Воропина Екатерина Сергеевна

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»  
115522, г. Москва, ул. Москворечье, д.1  
+7 (499) 612-86-07, mgnc-gen.ru, www.med-gen.ru