

## ПРОТОКОЛ № 19

Заседания Диссертационного совета Д001.017.01 по защите диссертаций на соискание степени кандидата наук, доктора наук на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России от 2 июля 2020 года.

### ПРИСУТСТВОВАЛИ:

1. Красильников М.А., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки» — заместитель председателя
2. Кадагидзе З. Г., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки» — ученый секретарь
3. Богуш Т. А., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
4. Бохян В.Ю., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
5. Бочарова О.А., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
6. Вашакмадзе Л.А., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
7. Глушанкова Н.А., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
8. Гурцевич В.Э., д.м.н., 14.01.12 «биологические науки»
9. Жордания К.И., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
10. Заботина Т.Н., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
11. Заридзе Д.Г., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
12. Карпухин А.В., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
13. Котельников А.Г., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
14. Лихтенштейн А.В., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
15. Мудунов А.М., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
16. Поляков В.Г., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
17. Дадали Е.Л., д.м.н., 03.02.07 «медицинские науки»
18. Писарев В.М., д.м.н., 03.02.07 «медицинские науки»
19. Шилова Н.В., д.м.н., 03.02.07 «медицинские науки»

### ПОВЕСТКА ДНЯ:

1. Защита диссертации Семьянихиной Александры Владимировны на тему «Молекулярно-генетическая диагностика при наследственном и спорадическом колоректальном раке», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – Онкология, 03.02.07 – Генетика.

2. Обсуждение вопроса о принятии к предварительному рассмотрению и создании экспертной комиссии по диссертации Хакимовой Гулноз Голибовны «Клинико-иммунологическая характеристика рака желудка», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

3. Обсуждение вопроса о принятии к предварительному рассмотрению и создании экспертной комиссии по диссертации Соловьевой Анастасии Степановны «Клиническое значение метода флуоресцентной лимфографии для исследования сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы cT1-3N0M0 стадий», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

#### I. СЛУШАЛИ:

Защиту диссертации Семьянихиной Александры Владимировны на тему «Молекулярно-генетическая диагностика при наследственном и спорадическом колоректальном раке», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – Онкология, 03.02.07 – Генетика.

#### **Научные руководители:**

Любченко Людмила Николаевна, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел молекулярной генетики и клеточных технологий, заведующая;

Расулов Арсен Османович, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина, группа малоинвазивной тазовой хирургии, руководитель.

#### **Официальные оппоненты:**

Геворкян Юрий Артушевич, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства

здравоохранения Российской Федерации, отделение абдоминальной онкологии №2, заведующий;

Чердынцева Надежда Викторовна, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН, федеральное государственное бюджетное научное учреждение Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, НИИ онкологии, заместитель директора по научной работе; лаборатория молекулярной онкологии и иммунологии, заведующая;

дали положительные отзывы о диссертации.

**Ведущая организация** федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, в своем положительном заключении, составленном Снигиревой Галиной Петровной, доктором биологических наук, заведующей лабораторией молекулярной биологии и цитогенетики и Гончаровым Сергеем Владимировичем, кандидатом медицинских наук, заведующим хирургическим отделением абдоминальной онкологии и утвержденном Солодким Владимиром Алексеевичем, доктором медицинских наук, профессором, академиком РАН, директором ФГБУ «РНЦРР Минздрава России, указала, что диссертация является законченным научно-квалификационным трудом, в котором содержится решение актуальной задачи онкологии. По своей актуальности, уровню и объему проведенного исследования, новизне полученных результатов и их значимости диссертация соответствует требованиям «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 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – Онкология и 03.02.07 – Генетика.

**На диссертацию и автореферат поступили отзывы из:**

федерального государственного бюджетного учреждения «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации. Отзыв подписан заведующим онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии (с дневным стационаром), доктором медицинских наук, профессором РАН Носовым Дмитрием Александровичем. В отзыве указано, что диссертация является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, решающей важные и актуальные задачи клинической онкогенетики. По значимости и практической актуальности работа соответствует всем требованиям «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 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 — Онкология и 03.02.07 — Генетика.

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв составлен заведующей лабораторией молекулярной биологии, кандидатом медицинских наук Райкиной Еленой Владиславовной. В отзыве указано, что диссертация содержит решение важных и актуальных современных задач клинической онкологии и генетики, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой. По значимости, научной и практической актуальности работа соответствует всем требованиям «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 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01

октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 — Онкология и 03.02.07 — Генетика.

Отзывы целиком положительные, замечаний нет.

#### ПОСТАНОВИЛИ:

1. На основании результатов тайного голосования (из утвержденного состава диссертационного совета 25 человек и 3 докторов наук, введенных на разовую защиту с правом решающего голоса по специальности 03.02.07 — Генетика присутствовало 19 человек, роздано 19 бюллетеней, осталось неиспользованных бюллетеней — 9, оказалось в урне — 19. При вскрытии урны «за» проголосовало 19, «против» нет, недействительных — нет) считать, что диссертация соответствует требованиям ВАК при Минобрнауки России, предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата наук и присудить Семьянихиной Александре Владимировне ученую степень кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 — Онкология и 03.02.07 — Генетика.

2. Принять заключение Диссертационного совета Д001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в соответствии с Положением ВАК при Минобрнауки России (текст заключения Диссертационного совета о научно-практической значимости диссертации Семьянихиной А.В. прилагается).

#### II. СЛУШАЛИ:

Обсуждение вопроса о принятии к предварительному рассмотрению и созданию экспертной комиссии по диссертации Хакимовой Гулноз Голибовны «Клинико-иммунологическая характеристика рака желудка», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 — Онкология.

#### ПОСТАНОВИЛИ:

1. Принять к предварительному рассмотрению диссертацию Хакимовой Г.Г. «Клинико-иммунологическая характеристика рака желудка».

2. Создать экспертную комиссию в составе:
  - д.м.н., профессора Кадагидзе З.Г.
  - д.м.н. Бохяна В.Ю.
  - д.б.н., профессора Бочарову О.А.

### III. СЛУШАЛИ:

Обсуждение вопроса о принятии к предварительному рассмотрению и созданию экспертной комиссии по диссертации Соловьевой Анастасии Степановны «Клиническое значение метода флуоресцентной лимфографии для исследования сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы cT1-3N0M0 стадий», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

### ПОСТАНОВИЛИ:

1. Принять к предварительному рассмотрению диссертацию Соловьевой А.С. «Клиническое значение метода флуоресцентной лимфографии для исследования сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы cT1-3N0M0 стадий».

2. Создать экспертную комиссию в составе:
  - д.м.н., профессора Воротникова И.К.
  - д.м.н. Малиховой О.А.
  - д.б.н., профессора Вашакмадзе Л.А.

Заместитель председателя  
диссертационного совета,  
д.б.н., профессор

Красильников М.А.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
д.м.н., профессор

Кадагидзе З.Г.

2 июля 2020 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д001.017.01 НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. БЛОХИНА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

дата защиты 2 июля 2020 г., протокол № 19

О присуждении Семьянихиной Александре Владимировне, гражданину Российской Федерации, степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Молекулярно-генетическая диагностика при наследственном и спорадическом колоректальном раке» в виде рукописи по специальностям 14.01.12 – Онкология («медицинские науки») и 03.02.07 – Генетика («медицинские науки») принята к защите 23 января 2020 года, протокол №2, диссертационным советом Д 001.017.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва, 115478, Каширское шоссе, д.24, Приказ о создании диссертационного совета №105/нк от 11.04.2012 г).

Соискатель Семьянихина Александра Владимировна, 1987 года рождения, в 2010 году окончила государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию по специальности «Лечебное дело».

В 2014-2019 гг. являлась соискателем ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – Онкология и 03.02.07 – Генетика федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина»

Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России).

С 2014 года работала в должности врача-онколога лаборатории клинической онкогенетики научно-исследовательского института (НИИ) клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России.

В настоящее время работает в должности врача-онколога медико-генетического центра НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Диссертация выполнена в отделении лаборатории клинической онкогенетики НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

#### **Научные руководители:**

Любченко Людмила Николаевна, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел молекулярной генетики и клеточных технологий, заведующая;

Расулов Арсен Османович, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина, группа малоинвазивной тазовой хирургии, руководитель.

#### **Официальные оппоненты:**

Геворкян Юрий Артушевич, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение абдоминальной онкологии №2, заведующий;



Чердынцева Надежда Викторовна, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН, федеральное государственное бюджетное научное учреждение Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, НИИ онкологии, заместитель директора по научной работе; лаборатория молекулярной онкологии и иммунологии, заведующая;

дали положительные отзывы о диссертации.

**Ведущая организация** федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, в своем положительном заключении, составленном Снигиревой Галиной Петровной, доктором биологических наук, заведующей лабораторией молекулярной биологии и цитогенетики и Гончаровым Сергеем Владимировичем, кандидатом медицинских наук, заведующим хирургическим отделением абдоминальной онкологии и утвержденном Солодким Владимиром Алексеевичем, доктором медицинских наук, профессором, академиком РАН, директором ФГБУ «РНЦРР Минздрава России, указала, что диссертация является законченным научно-квалификационным трудом, в котором содержится решение актуальной задачи онкологии. По своей актуальности, уровню и объему проведенного исследования, новизне полученных результатов и их значимости диссертация соответствует требованиям «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 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – Онкология и 03.02.07 – Генетика.

Соискатель имеет 9 научных публикаций, из них по теме диссертации — 5, из них 5 статей опубликовано в журналах, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных Семьянихиной А.В. работах. Научные публикации написаны в соавторстве, при личном вкладе соискателя не менее 75%, общий объем научных изданий составляет 2,8 печатных листа. Статьи соискателя имеют научно-теоретический и научно-практический характер. В опубликованных работах отражены основные выводы об оценке влияния соматического профиля опухоли на выживаемость больных генерализованным колоректальным раком как в группе sporadic рака, так и у пациентов с наследственно-обусловленными формами опухолей толстой кишки. Комплексная молекулярно-генетическая диагностика у пациентов с синдромальной патологией служит фундаментом для повышения эффективности медико-генетического консультирования пациентов и их семей, оптимизации лечения больных раком толстой кишки в составе наследственно-обусловленного заболевания, а также персонализации диагностических и профилактических мероприятий, направленных на своевременное выявление и лечение вторых первичных опухолей у пациентов-носителей патологического генотипа.

**Наиболее значимые работы по теме диссертации:**

1. Емельянова, М.А. Выявление соматических мутаций в генах KRAS, BRAF, PIK3CA у больных колоректальным раком с помощью биологических микрочипов / М.А. Емельянова, Ф.А. Амосенко, А.В. Семьянихина и др. // Молекулярная биология – 2015. - Т. 49. - №4. - С. 617-626.
2. Семьянихина, А.В. Молекулярно-генетические особенности рака толстой кишки у больных молодого возраста / А.В. Семьянихина, Н.И. Поспехова // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 6. - URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28415>.
3. Семьянихина, А.В. Клинико-генетические аспекты дифференциальной диагностики наследственного неполипозного колоректального рака / А.В. Семьянихина, А.О. Расулов, Л.Н. Любченко // Успехи молекулярной онкологии. – 2019. – Т. 6. – № 2. – С. 21-27.

4. Семьянихина, А.В. Клинико-анамнестические и молекулярно-генетические критерии синдрома Линча / А.В. Семьянихина, Н.И. Поспехова, М.Г. Филиппова, Д.А. Головина, А.О. Расулов, Л.Н. Любченко // Успехи молекулярной онкологии. – 2019. – Т. 6. – №4. – С. 38-46.

**На диссертацию и автореферат поступили отзывы из:**

федерального государственного бюджетного учреждения «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации. Отзыв подписан заведующим онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии (с дневным стационаром), доктором медицинских наук, профессором РАН Носовым Дмитрием Александровичем. В отзыве указано, что диссертация является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, решающей важные и актуальные задачи клинической онкогенетики. По значимости и практической актуальности работа соответствует всем требованиям «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 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 — Онкология и 03.02.07 – Генетика.

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв составлен заведующей лабораторией молекулярной биологии, кандидатом медицинских наук Райкиной Еленой Владиславовной. В отзыве указано, что диссертация содержит решение важных и актуальных современных задач клинической онкологии и генетики, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой. По значимости, научной и

практической актуальности работа соответствует всем требованиям «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 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 — Онкология и 03.02.07 – Генетика.

Отзыв целиком положительный, замечаний нет.

**Обоснование выбора оппонентов и ведущей организации.** Оппоненты выбраны из числа компетентных в соответствующей отрасли науки ученых, имеющих публикации в данной сфере исследования и давших на это свое согласие. Ведущая организация выбрана как центр, широко известный своими достижениями в области онкологии и онкогенетики, способный определить научную и практическую ценность диссертации, и имеющий ученых, являющихся безусловными специалистами по теме защищаемой диссертации, что подтверждается наличием научных трудов по рассматриваемым в диссертации проблемам.

**Диссертационный совет отмечает,** что на основании выполненных соискателем исследований:

**разработан** комплексный алгоритм молекулярно-генетической диагностики пациентов с наследственными формами колоректального рака, в т.ч. разработана и апробирована таргетная панель для мультигенного тестирования;

**предложены** новые возможности клинического приложения результатов профилирования опухолевого генома при определении стратегии комплексного лечения больных диссеминированным раком толстой кишки; индивидуализация скрининговых программ ранней диагностики вторых первичных опухолей, а также оптимизация стратегии лечения и динамического наблюдения у пациентов с синдромом Линча в зависимости от патологического генотипа;

**доказан** независимый прогностический вклад в риск прогрессирования заболевания мутантного *KRAS* и *BRAF*-статуса, высокого уровня микросателлитной нестабильности и хирургического лечения в объеме полной циторедукции у больных с метастатическим колоректальным раком; низкая диагностическая точность клинических критериев отбора больных для MMR-генотипирования при подозрении на синдром Линча;

**введены** в рутинную клинико-диагностическую практику методология верификация генетического диагноза у больных с наследственно-обусловленным колоректальным раком, программа комплексного наблюдения пациентов и здоровых носителей герминальных мутаций с учетом генотипических особенностей.

**Теоретическая значимость исследования** обоснована тем, что:

**доказаны** положения, вносящие вклад в расширение представлений о фенотипических особенностях колоректального рака как спорадической, так и наследственной природы с оценкой их прогностического влияния, диагностической и практической значимости.

Применительно к проблематике диссертации результативно **использованы** методы молекулярно-генетической диагностики, в т.ч. с применением методик секвенирования, подтвердивших высокую эффективность при диагностике орфанной наследственной опухолевой патологии толстой кишки.

**Изложены** убедительные доказательства применения молекулярного профилирования опухоли для определения прогноза и персонализации лечения больных диссеминированным колоректальным раком, аргументированные доводы использования NGS-технологий для диагностики наследственного рака толстой кишки.

**Раскрыты** современные клинически-ориентированные возможности молекулярно-генетической диагностики при наследственном и спорадическом колоректальном раке и прикладное значение выявленных генотипических особенностей.

В диссертационном исследовании **изучены** частота и спектр соматических

аббераций основных генов МАРК-киназного пути и статус микросателлитной нестабильности опухоли у больных колоректальным раком. Представлены клинико-морфологические характеристики в зависимости от молекулярного профиля опухоли, в т.ч. с учетом локализации первичного образования, метастатического поражения. Прогностический вклад как молекулярных маркеров, так и клинических показателей в риск прогрессирования заболевания изучен с применением многофакторного анализа. Анализ фено-генотипической гетерогенности у больных наследственными полипозными и неполипозными вариантами колоректального рака позволил представить результаты по различию в клиническом течении рака толстой кишки, прогнозе, подходах к комплексному динамическому наблюдению и профилактике. Впервые изучено влияние патологического *MLH1/MSH2*-генотипа на выживаемость больных с синдромом Линча, а также диагностическая значимость применения клинических критериев отбора больных для MMR-генотипирования.

**Проведена модернизация** существующих методик и программ молекулярно-генетического тестирования у больных наследственным колоректальным раком, а также клинического приложения результатов профилирования опухолевого генома и генотипа пациентов, обеспечившие получение новых результатов по теме диссертации и позволившие повысить информативность и достоверность исследования.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**

**разработаны и внедрены** в клинико-диагностическую практику алгоритмы молекулярно-генетического тестирования, а также методология отбора и скрининга наследственной синдромальной патологии, в т.ч. лечебно-профилактических мероприятий у больных синдромом Линча; даны рекомендации по применению результатов профилирования опухолевого генома при определении стратегии комбинированного/комплексного лечения больных генерализованным колоректальным раком;

**определены** перспективы практического применения результатов диссертационной работы для персонализации диагностики, лечения и профилактики у больных с диссеминированным процессом, а также в группе наследственно-обусловленного рака толстой кишки;

**создан и представлен** алгоритм комплексного подхода верификации генетического диагноза у пациентов с раком толстой кишки в составе синдромальной патологии с применением современных ДНК-диагностических методик.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

диссертационное исследование выполнено на высоком методологическом уровне, на достаточном по количеству наблюдений клиническом материале, использованные молекулярно-генетические диагностические методики соответствовали поставленным задачам с адекватной статистической оценкой результатов работы.

**Теория** диссертационного исследования согласуется с опубликованными и представленными ранее данными по тематике работы. Молекулярная классификация опухолей толстой кишки, определение прогностического и предиктивного значения ведущих патогенетических нарушений, а также комплексный анализ их влияния на течение и прогноз заболевания являются приоритетными направлениями научно-исследовательского поиска, как при

изучении опухолевого генома, так и генотипических особенностей наследственно-обусловленного колоректального рака.

**Идея базируется** на детальном изучении проблематики молекулярного патогенеза и ДНК-диагностического тестирования при спорадических и наследственных формах колоректального рака. Анализ данных научной литературы, практического применения достигнутого исследовательского опыта позволили определить основные молекулярные маркеры для изучения в диссертационном исследовании. При этом учитывалось как фундаментальное изучение патогенетических нарушений при раке толстой кишки с оценкой их прогностической значимости, так и прикладное значение результатов молекулярного тестирования при планировании стратегии диагностики, лечения и профилактики.

**Установлено,** что мутантный *KRAS/BRAF*-статус, а также высокий уровень микросателлитной нестабильности, наряду с хирургическим лечением в объеме полной циторедукции, выступают независимыми предикторами выживаемости без прогрессирования у больных метастатическим колоректальным раком, при этом патологический *BRAF*-генотип обуславливает самую непродолжительную медиану выживаемости. Клинические критерии отбора больных для MMR-генотипирования обладают низкой диагностической точностью, значительно уступая MSI-тестированию. Пациенты-носители герминальных мутаций в генах *MSH2* характеризуются более широким спектром вторых первичных опухолей и большим риском развития злокачественных новообразований мочевыделительной системы, при этом отличаются лучшими показателями опухоль-специфической и общей выживаемости по сравнению с больными с *MLH1*-патологическим генотипом. В целом, установлено качественное и количественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в ряде независимых источников.

**Использованы** представительные выборки больных, регламентированные сертифицированные методики молекулярно-генетического тестирования, в т.ч. с применением технологий секвенирования нового поколения, а также



современные статистические методики обработки данных с использованием математической программы обработки данных IBM SPSS Statistics (версия 22.0).

**Личный вклад соискателя состоит** во всестороннем подробном анализе научной литературы, формулировке цели и задач исследования, сборе архивных и проспективных клинических данных, планировании и непосредственном выполнении молекулярно-генетических исследований с последующей биоинформатической и клинической интерпретацией результатов.

Диссертационная работа Семьянихиной Александры Владимировны «Молекулярно-генетическая диагностика при наследственном и sporadическом колоректальном раке» является самостоятельным и законченным научно-квалификационным исследованием. Совокупность сформулированных в ней научных положений можно квалифицировать как решение актуальной задачи современной клинической онкологии и генетики.

Диссертационная работа полностью соответствует всем требованиям «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 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – Онкология и 03.02.07 – Генетика.

На заседании 2 июля 2020 года диссертационный совет принял решение присудить Семьянихиной Александре Владимировне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 8 докторов наук по специальности 14.01.12 – Онкология «медицинские науки» и 3 докторов наук по специальности 03.02.07 – Генетика «медицинские науки», из утвержденного состава диссертационного совета 25 человек, дополнительно введены на разовую защиту 3 человека, проголосовали за

присуждение ученой степени – 19, против присуждения ученой степени нет,  
недействительных бюллетеней — нет.

Заместитель председателя

диссертационного совета,

д.б.н., профессор

Красильников М.А.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

д.м.н., профессор

Кадагидзе З.Г.

2 июля 2020 г.