

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.168.01 НА  
БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО  
НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ  
ЦЕНТР ИМЕНИ АКАДЕМИКА Н.П. БОЧКОВА» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА  
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 22 ноября 2021 года № 32.

О присуждении Фаисхановой Рании Разяповне, гражданство Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Особенности клинического течения и молекулярно-генетическая характеристика наследственного рака яичников» по специальностям 1.5.7. – Генетика, 3.1.6. –Онкология, лучевая терапия, принята к защите протокол №20 от 06.09.2021 диссертационным советом 24.1.168.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» (115522, город Москва, улица Москворечье, дом 1; сайт, организации: [www.med-gen.ru](http://www.med-gen.ru)). Создание Диссертационного совета утверждено решением президиума ВАК МОН РФ № 937-608 от 16 мая 2008 года. Совет переутвержден 11 апреля 2012 года приказ №105/нк. Переименован 06 сентября 2019 года №830/нк, 03 июня 2021 года №561 н/к.

Соискатель Фаисханова Рания Разяповна, гражданка Российской Федерации, 1985 года рождения. В 2009 году соискатель окончила педиатрический факультет Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский Государственный Медицинский Университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации) с присуждением квалификации «Врач» по специальности «Педиатрия».

Фаисханова Р.Р. с 2019 проходила обучение в аспирантуре на кафедре медицинской генетики и фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по направлению подготовки 30.06.01 Фундаментальная медицина.

Работает заведующей гинекологическим отделением Государственного автономного учреждения здравоохранения Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Башкортостан.

Диссертация выполнена на кафедре медицинской генетики и фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель** - доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАО Хуснутдинова Эльза Камилевна, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра медицинской генетики и фундаментальной медицины, профессор кафедры.

**Научный руководитель** - доктор медицинских наук, профессор Сакаева Дина Дамировна, Клинический госпиталь «Мать и дитя», г. Уфа, заместитель главного врача по онкологии.

#### **Официальные оппоненты:**

**1. Любченко Людмила Николаевна**, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения России, отдел молекулярной генетики и клеточных технологий, заведующая.

**2. Хохлова Светлана Викторовна**, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение противоопухолевой лекарственной терапии, заведующая.

дали положительные отзывы на диссертацию.

Отзыв **Люченко Л.Н.** без замечаний.

Отзыв **Хохловой С.В.** не содержит замечаний.

**Ведущая организация** – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» в своем положительном заключении, подписанном кандидатом медицинских наук, руководителем лаборатории геномики орфанных болезней научно-исследовательского института медицинской генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Николай Алексеевичем Скрябиным (1.5.7. Генетика) и доктором биологических наук, заведующим лаборатории онковирусологии научно-исследовательского института медицинской генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Николай Васильевичем Литвяковым (3.1.6. – Онкология, лучевая терапия) указала, что диссертация является завершённым научным исследованием, выполненным автором на высоком научном уровне. Отзыв утверждён Директором Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» член-корр. РАН доктором биологических наук, Степановым Вадим Анатольевичем.

Вопросы и замечания: «По диссертационному исследованию имеются некоторые вопросы и замечания: Состоятельность практической рекомендации 3 вызывает вопросы, поскольку в исследовании пациенты, получавшие PARP –ингибиторы, не имели статистически значимое увеличение медианы до прогрессирования и общей выживаемости. К другим мелким замечаниям можно отнести следующие: В материалах и методах следовало бы привести в отдельной таблице клинико-морфологическую характеристику, включающую TNM, гистологические формы, степень дифференцировки, схему лечения, схему химиотерапии, частоту рецидивирования и метастазирования; В диссертации не следует ссылаться на статьи, опубликованные по материалам диссертации (например в таблице 5). Не следует писать о наличии различий, если они статистически не значимы (стр 118, 121); При сравнении показателей в таб 13, 14, и других клинико-морфологических характеристик, надо было оценить статистическую значимость различий.

Вопросы: 1. Появились ли соматические мутации в рецидиве опухоли после лечения или они были в первичной опухоли, если такое исследование проводилось? 2. Исследовали ли у пациентов (в особенности у пациентов с платинорезистентными формами) показатели экспрессии PD1-PDL, MSI и TMB для оценки возможности использования иммунотерапии.

Перечисленные недочеты и замечания не носят принципиального характера и не снижают научной и практической значимости работы. Не вызывает сомнений, что результаты исследования достоверны, выполнены на достаточном материале, хорошо аргументированы и получены с использованием современных методов исследования».

Заключение отзыва. Диссертация Фаисхановой Р.Р. является завершенным научным исследованием, выполненным автором на высоком научном уровне и посвященный клинической и молекулярно-генетической характеристике наследственного рака яичников в Республике Башкортостан.

Результаты имеют безусловно научную и практическую ценность. Результаты могут представлять интерес для Российского онкологического центра им. Н.Н. Блохина (г. Москва), Института онкологии им. Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург), НИИ онкологии Томского НИМЦ и других организаций, занимающихся исследованиями в области молекулярной онкологии

В заключении ведущей организации указано:

Рассматриваемая диссертационная работа по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне полученных результатов полностью соответствуют требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденных Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. N 842 (в редакции с изменениями, утвержденными Постановлением Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. №335, ред. от 01 октября 2018 г. №1168, ред. от 20.03.21 № 426), а ее автор Фаисханова Рания Разяповна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 1.5.7. – Генетика (медицинские науки), 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия.

Отзыв на диссертационную работу Фаисхановой Р.Р. обсужден и утвержден на совместном заседании лаборатории геномики орфанных болезней НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ и лаборатории онковирусологии НИИ онкологии Томского НИМЦ (Протокол №1 от 25 октября 2021 года).

Соискатель имеет 17 опубликованных научных работ, в том числе по теме диссертации 12 работ, опубликованных в рецензируемых научных изданиях 12 статей (в т.ч. 1 в базах Scopus и Web of Science). Публикации посвящены особенностям клинического течения и прогнозу при наследственном раке яичников, вкладу генов-кандидатов, ответственных за наследственный рак яичников

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Прокофьева Д.С., Мингажева Э.Т., Богданова Н.В., **Фаисханова Р.Р.**, Сакаева Д.Д., Дерк Т., Хуснутдинова Э.К. Поиск новых генов-кандидатов,

участвующих в патогенезе рака яичников, с помощью полного геномного секвенирования // Генетика. – 2016. – Т. 52. - № 10. – С. 1215–1221. (WoS, Scopus)

2. **Фаисханова Р.Р.**, Прокофьева Д.С., Хуснутдинова Э.К., Сакаева Д.Д., Гордиев М.Г. Наследственный рак яичников: вклад изменений генов-кандидатов в патогенез заболевания // Медицинская генетика. – 2019. – Т. 18. – № 11. – С. 3-13.

3. **Фаисханова Р.Р.**, Сакаева Д.Д., Хуснутдинова Э.К. Лечение и особенности течения заболевания при наследственном раке яичников // Медицинский вестник Башкортостана. – 2021. – Т. 16. – № 3. – С. 11-17.

4. **Фаисханова Р.Р.**, Сакаева Д.Д., Хуснутдинова Э.К. Особенности клинического течения наследственного рака яичников // Медицинский вестник Башкортостана. – 2021. – Т. 16. – № 3. – С. 6-13.

**На диссертацию и автореферат поступили отзывы:**

Отзыв старшего научного сотрудника Отдела молекулярной генетики Федерального государственного бюджетного учреждения «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» доктора биологических наук Федоровой Сарданы Аркадьевны. Отзыв положительный, без замечаний.

Отзыв заведующего кафедрой медико-биологических дисциплин Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» доктора медицинских наук, профессора, заслуженного работника высшей школы Российской Федерации Чурносова Михаила Ивановича. Отзыв положительный, принципиальных замечаний нет.

Отзыв руководителя отдела геномной медицины Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» доктора биологических наук Глотова Андрей Сергеевича. Отзыв положительный, замечаний по работе нет. Есть вопросы:

1. Можно ли порекомендовать таргетное NGS –секвенирование образцов ДНК с целью прекоцепционного скрининга рака яичников?

2. Каким мог бы быть алгоритм диагностики НРЯ при анализе герминальных и соматических мутаций методом NGS –секвенирования? Что предпочтительно проводить в начале?

Отзыв профессора кафедры клинической медицины последипломного образования Частного учреждения образовательная организация высшего образования «Медицинский университет «Реавиз»» доктора медицинских наук Королевой Ирины Альбертовны. Отзыв положительный, принципиальных замечаний нет.

Отзыв заведующего кафедрой онкологии и лучевой терапии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России доктора медицинских наук, профессора Кутукова Владимира Владимировича. Отзыв положительный, принципиальных замечаний нет.

Отзыв доцента кафедры онкологии и паллиативной медицины имени акад. А.И. Савицкого Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации доктора медицинских наук Лядова Владимира Константиновича. Отзыв положительный, принципиальных замечаний нет.

Отзыв профессора кафедры онкологии и торакальной хирургии ФУВ, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московского областного научно-исследовательского клинического института имени М.Ф. Владимирского» доктора медицинских наук Когония Лали Михайловны. Отзыв положительный, принципиальных замечаний нет.

Отзывы содержат подробную информацию об актуальности настоящего исследования, новизне полученных результатов и значимости их для науки и

практики. Отмечено, что диссертационная работа выполнена в полном объеме на достаточном научном уровне, выводы диссертации достоверны и полностью отражают поставленные задачи.

**Выбор ведущей организации обосновывается** тем, что Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» является одним из ведущих центров по медицинской генетике в РФ. В центре активно ведутся исследования, связанные с изучением вклада генов в наследственный рак яичников. Сотрудники Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» публикуют результаты своей работы в ведущих российских и зарубежных научных журналах.

**Выбор оппонентов обосновывается следующим:**

**Любченко Людмила Николаевна**, доктор медицинских наук, профессор по специальностям: 14.00.14 Онкология, 03.00.15 Генетика, Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения России, заведующая отделом молекулярной генетики и клеточных технологий. Любченко Л.Н. является высококвалифицированным специалистом в области онкологии, биологии, генетики и медицинской генетики, является автором научных публикаций, посвященных исследованию синдрома наследственного рака яичников/молочной железы на территории России.

**Хохлова Светлана Викторовна**, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение противоопухолевой лекарственной терапии, заведующая отделением доктор медицинских наук по специальности: 14.01.12 Онкологи. Хохлова С.В. является

высококвалифицированным специалистом в области онкологии и онкогинекологии в частности, автором научных статей, посвященных изучению лечению как первичного, так и рецидивного рака яичников, в том числе, с учетом гистотипа и геномного профиля.

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

**разработан** алгоритм этапности и очередности проведения поиска герминальных и соматических нарушений нуклеотидных последовательностей ДНК у пациенток различных этнических групп с клиническими характеристиками наследственного рака яичников в Республике Башкортостан;

**предложен** подход к отбору пациентов для диагностики наследственного рака яичников с использованием ДНК-панели вне зависимости от этнической принадлежности и рекомендации по использованию секвенирования следующего поколения;

**доказано**, что при использовании стандартной ДНК-диагностической панели в группе больных раком яичников с подозрением на наследственную природу заболевания преобладающей является мутация с.5266dupC в гене *BRCA1* (24,4%); методом таргетного NGS-секвенирования выявлены герминальные патогенные и вероятно патогенные варианты в системе гомологичной рекомбинации у 14,5% пациенток – в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *RAD50* и *RAD51D* и клинически значимые варианты в системе репарации неспаренных оснований у 3,6% женщин – в гене *MSH6*; у 13,8% больных раком яичников с платиночувствительным рецидивом без герминальных нарушений обнаружены соматические патогенные варианты в генах системы гомологичной рекомбинации (*BRCA1*, *BRCA2* и *ATM*);

**введены** понятия «герминальные и соматические варианты нуклеотидных последовательностей ДНК», идентифицированные у пациенток с подозрением на наследственный рак яичников при использовании секвенирования нового поколения; внесены изменения в практические

рекомендации по тестированию пациентов с клинической картиной наследственного рака яичников.

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

**доказано** что отсутствие герминальных нарушений у больных наследственным раком яичников коррелирует с более неблагоприятным прогнозом течения заболевания; определены этнические особенности в группе больных раком яичников с подозрением на наследственную природу заболевания: у русских выявлены мутации с.5266dupC (11,4%), с.4035delA (1,6%) и с.1961delA (1,6%); татар – с.5266dupC (8,9%), с.4035delA (2,4%) и с.181T>G (2,4%); башкир – с.5266dupC (1,6%), мордвы – с. 3700\_3704delGТAAA (0,8%).

**применительно к проблематике диссертации результативно использованы** современные методы исследований, в том числе современные молекулярно-генетические, а также методы адекватного статистического анализа;

**изложены** возможности применения современных технологий NGS для идентификации герминальных и соматических нарушений в системе гомологичной рекомбинации, что даст возможность выявлению большего числа пациентов, претендующих на терапию PARP –ингибиторами.

**раскрыты** наиболее значимые клинические характеристики НРЯ: возраст манифестации процесса, отягощенность семейного анамнеза, гистотип опухоли. Возраст манифестации в основной группе составил  $53,9 \pm 10,68$  лет, а в группе без герминальных нарушений –  $57,63 \pm 11,06$  лет. Наиболее часто наследственный рак чаще встречается в возрастной группе 45-59 лет, наиболее частым гистотипом опухоли является серозная низкодифференцированная карцинома, реже встречается эндометриоидная карцинома, в группе без мутаций – муцинозная карцинома. У пациенток основной группы достоверно чаще встречались родственники 1-ой степени родства с онкологическим заболеванием, злокачественные опухоли у кровных родственников в основной группе в среднем развивались на 9 лет раньше, чем в группе сравнения.

**изучены** особенности показателей выживаемости в зависимости от выявленных герминальных и соматических нарушений нуклеотидных последовательностей ДНК;

**проведена модернизация** существующего алгоритма тестирования пациенток с наследственным раком яичников. Всем пациенткам с низкодифференцированной аденокарциномой яичников необходимо как можно раньше до начала первичного лечения проводить молекулярно-генетическое тестирование на носительство следующих вариантов: c.5266dupC, c.4035delA, c.181T>G, c.1961delAG, c. 3700\_3704delGTAAA в гене *BRCA1* независимо от семейного анамнеза и этнической принадлежности.

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

**разработаны и внедрены** в практику работы Государственного автономного учреждения здравоохранения Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Башкортостан;

**определены** возможности и перспективы практического использования NGS технологий для определения соматических вариантов нуклеотидных последовательностей ДНК;

**создана** методическая основа для тестирования пациентов и здоровых лиц для выявления герминальных и соматических нарушений нуклеотидных последовательностей ДНК с использованием ПЦР в режиме реального времени и NGS –технологий. Выявленные мутации вошли в базу данных «oncoBRCA», изучающим частоты наследственных клинически значимых вариантов нуклеотидных последовательностей в генах, ответственных за репарацию ДНК в системе гомологичной рекомбинации.

**представлены** практические рекомендации по отбору пациентов для молекулярно-генетического тестирования наследственного рака яичников с использованием NGS технологий.

## **Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

результаты получены в ходе собственного исследования с применением комплекса современных методов молекулярной генетики (выделение ДНК из периферической крови и парафиновых блоков опухолевой ткани; полимеразная цепная реакция в режиме реального времени; таргетное NGS-секвенирование) и статистических; высокая степень достоверности и обоснованности выводов, основных научных положений диссертации подтверждается большим объемом фактического материала; достоверность результатов и выводов подтверждена верификацией полученных данных при использовании методов статистического анализа;

**теория** работы построена на известных, проверяемых данных, которые согласуются с ранее опубликованными материалами по изучению наследственного рака яичников;

**идея** работы базируется на анализе и обобщения передового опыта в области изучения методов молекулярно-генетического тестирования при подозрении на наследственный рак яичников;

**использованы** данные современной литературы для сравнения полученных в работе результатов с результатами предшествующих исследований;

**установлена** связь клинико-морфологических и молекулярно-генетических особенностей наследственного рака яичников и этнической принадлежности;

**использованы** современные методы молекулярной генетики и клинико-морфологического исследований, результаты работы проанализированы с применением современных методов статистической обработки данных.

**Личный вклад соискателя состоит** в непосредственном участии во всех этапах исследования: изучении и обобщении отечественной и зарубежной литературы, постановке цели и задач, выборе методов исследования, планировании, подготовке и проведении экспериментов, анализе результатов, формулировке выводов. Соискатель лично

подготавливал материалы исследования к публикации в рецензируемых отечественных и зарубежных журналах и для представления на международных и российских конференциях. Автор является клиническим исследователем по раку яичников на территории Башкортостана в проекте «oncoBRCA», изучающим частоты наследственных клинически значимых вариантов нуклеотидных последовательностей в генах, ответственных за репарацию ДНК в системе гомологичной рекомбинации.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, соответствующей поставленным задачам методологической платформы, четкой связи выводов с поставленными задачами, соответствием задач и выводов единой концепции исследования.

Диссертация соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. N 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 кандидата медицинских наук. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени кандидата наук работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 22 ноября 2021 года диссертационный совет принял решение присудить Фаисхановой Рании Разяповны ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 20 докторов наук (8 биологических и 12 медицинских наук по специальности 1.5.7. – Генетика), участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 3

