

Отзыв официального рецензента

доктора медицинских наук, заведующего онкологическим отделением № 7 (абдоминальным)
ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1» Департамента здравоохранения г. Москвы
Д.В.Сидорова на диссертацию Афонина Георгия Алексеевича
на тему: «Молекулярно-генетический анализ развития колоректального рака у больных в возрасте до 50 лет»,
представленную на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110100 – «Медицина»

№ п/п	Критерии	Соответствие критериям (необходимо отметить один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента
1.	Тема диссертации (на дату ее утверждения) соответствует направлениям развития науки и/или государственным программам	<p>1.1 Соответствие приоритетным направлениям развития науки или государственным программам:</p> <p>1) Диссертация выполнена в рамках проекта или целевой программы, финансируемого(ой) из государственного бюджета (указать название и номер проекта или программы)</p> <p>2) Диссертация выполнена в рамках другой государственной программы (указать название программы)</p> <p>3) Диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан (указать направление)</p>	<p>Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям развития науки (определенным Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан) и государственным программам.</p> <p>Исследование осуществлялось в рамках следующих научно-технических программ:</p> <p>1. «Разработка эпигенетической тест-системы для диагностики колоректального рака в Казахстане» в рамках государственного заказа по бюджетной программе 055 «Научная и/или научно-техническая деятельность» Министерства образования и науки Республики Казахстан. Сроки проведения исследования 2015-2017 гг.</p> <p>2. «Новые молекулярно-генетические способы досимптомной диагностики и лечения ряда значимых заболеваний (Молекулярно-генетический анализ колоректального рака на основе секвенирования нового поколения)» по бюджетной программе 013 «Прикладные научные исследования в области здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан. Сроки проведения исследования 2017-2019 гг.</p>
2.	Важность для науки	Работа вносит/не вносит существенный вклад в науку, а ее важность хорошо раскрыта/не раскрыта	Работа вносит существенный вклад в науку, а ее важность хорошо раскрыта. В современной онкологии успешно применяется молекулярно-генетический анализ для целей диагностики и персонализированного лечения. Изучение генетической основы развития колоректального рака у лиц

			<p>молодого возраста и пациентов с наследственно отягощенным анамнезом, имеющих повышенный риск, представляет научный и клинический интерес. Учитывая актуальность изучения генетической гетерогенности и ранней диагностики при колоректальном раке у больных молодого возраста, тема диссертации Афонина Г.А. имеет научную, клиническую и социальную значимость. Важность диссертационного исследования для науки и практического здравоохранения раскрыта в основанных положениях и доказана результатами исследования.</p>
3.	Принцип самостоятельности	<p>Уровень самостоятельности:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>Высокий</u>; 2) Средний; 3) Низкий; 4) Самостоятельности нет 	<p>Автором самостоятельно проанализированы интенсивные и стандартизованные показатели заболеваемости колоректальным раком в мире и в Республике Казахстан с учетом возрастного аспекта, данные электронных ресурсов онкологической службы (госпитальный и популяционный канцер-регистры, электронный регистр онкологических больных), разработан дизайн и протокол исследования, осуществлено лечение пациентов, сборе биологического материала (образцы крови), разработана анкета и индивидуальная регистрационная карта, сформированы база данных и банк ДНК, проведены анализ, обобщение и интерпретация результатов молекулярно-генетического исследования (секвенирования ДНК), статистическая обработка результатов исследования.</p>
4.	Принцип внутреннего единства	<p>4.1 Обоснование актуальности диссертации:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>Обоснована</u>; 2) Частично обоснована; 3) Не обоснована. <p>4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации:</p>	<p>Актуальность диссертации обоснована приведенными данными о заболеваемости и смертности от колоректального рака в мире и Республике Казахстан (данные Международного Агентства по изучению рака и Показатели онкологической службы Республики Казахстан), увеличении заболеваемости у лиц молодого возраста, преобладании «поздних» стадий опухолей, ассоциации известных мутаций с наследственными опухолевыми синдромами и отсутствием системы ранней диагностики при семейных и наследственных формах колоректального рака.</p> <p>В диссертации приведены литературные данные и результаты собственных исследований автора об</p>

		<p>1) <u>Отражает</u>;</p> <p>2) Частично отражает;</p> <p>3) Не отражает</p>	<p>эпидемиологии, клинико-фенотипических особенностях колоректального рака у лиц молодого возраста, и результаты молекулярно-генетических исследований колоректального рака у больных молодого возраста.</p>
		<p>4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации:</p> <p>1) <u>соответствуют</u>;</p> <p>2) частично соответствуют;</p> <p>3) не соответствуют</p>	<p>Цель и задачи диссертации соответствуют теме диссертации, поскольку целью является оптимизация ранней диагностики и профилактики колоректального рака у лиц до 50 лет и с генетически отягощенным анамнезом, а решение поставленных задач направлено на комплексное изучение проблемы колоректального рака у лиц молодого возраста.</p>
		<p>4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны:</p> <p>1) <u>полностью взаимосвязаны</u>;</p> <p>2) взаимосвязь частичная;</p> <p>3) взаимосвязь отсутствует</p>	<p>Все разделы диссертации взаимосвязаны и находятся в логической последовательности. Диссертационная работа характеризуется последовательностью, обоснованным выбором материала и методов исследования и статистических инструментов для анализа результатов. Полученные результаты и выводы диссертационного исследования соответствуют поставленным задачам.</p>
		<p>4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями:</p> <p>1) <u>критический анализ есть</u>;</p> <p>2) анализ частичный;</p> <p>3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов</p>	<p>Автором показана эффективность мультигенного тестирования с использованием диагностических панелей для идентификации лиц с высоким риском и генетического скрининга семейных и наследственных вариантов заболевания. В разделе «Обсуждение результатов исследования» проведен критический анализ опубликованных результатов, полученных ранее и дана оценка ранее разработанным и внедренным в практику диагностическим панелям мультигенного тестирования.</p>
5.	Принцип научной новизны	<p>5.1 Научные результаты и положения являются новыми?</p> <p>1) полностью новые;</p> <p>2) <u>частично новые</u> (новыми являются 25-75%);</p> <p>3) не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>Основные результаты, защищаемые положения диссертации Афонина Г.А. являются вкладом в решение фундаментальной проблемы изучения молекулярно-генетического «ландшафта» наследственных и спорадических вариантов колоректального рака и прикладной проблемы оптимизация ранней диагностики и профилактики колоректального рака у лиц до 50 лет и с генетически отягощенным анамнезом. Автором идентифицировано и описано 17 новых, ранее не описанных мутаций, ассоциированных с канцерогенезом при колоректальном раке и</p>

			других злокачественных опухолях.
		<p>5.2 Выводы диссертации являются новыми?</p> <p>1) полностью новые;</p> <p>2) <u>частично новые</u> (новыми являются 25-75%);</p> <p>3) не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>Актуальность темы исследования обусловила научную новизну результатов и выводов. Все выводы за исключением одного (Вывод 2) являются принципиально новыми и отражают результаты самостоятельно проведенного автором исследования. Вместе с тем Вывод 2 (у пациентов в возрасте до 50 лет по сравнению с пациентами старше 65 лет отмечена большая частота местно-распространенного опухолевого процесса (III стадии) и тенденция увеличения частоты опухолей, локализующихся в правой половине толстой кишки с увеличением возраста пациентов) согласуется с результатами опубликованных многоцентровых исследований, проведенных на репрезентативных когортах больных, и, таким образом, является достоверным научным фактом.</p>
		<p>5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными:</p> <p>1) полностью новые;</p> <p>2) частично новые (новыми являются 25-75%);</p> <p>3) не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>Технические, технологические, экономические или управленческие решения не предусмотрены в рамках настоящего диссертационного исследования ввиду его характера и содержания.</p>
6.	Обоснованность основных выводов	<p>Все основные выводы <u>основаны/не основаны</u> на весомых с научной точки зрения доказательствах либо достаточно хорошо обоснованы (для qualitative research и направлений подготовки по искусству и гуманитарным наукам)</p>	<p>Обоснованность и достоверность выводов, сформулированных в диссертации, обеспечена адекватной целям и задачам методологии исследования и достаточным и статистически обоснованным объемом материала, набором клинических и лабораторных методов исследования, примененных автором. Оценки заслуживает применение наряду с традиционными статистическими методами, элементов байесовской статистики для изучения корреляций признаков в малых непарных выборках, что продиктовано спецификой изучаемой проблемы и объекта исследования.</p>
7.	Основные положения, выносимые на защиту	<p>Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности:</p> <p>7.1 Доказано ли положение?</p> <p>1) доказано;</p>	<p>Положение 1 доказано, не является тривиальным, является новым, уровень для применения – широкий, не доказано в статье, т.к. данные о заболеваемости колоректальным раком у лиц молодого возраста в Республике Казахстан не рассмотрены в статье, посвященной</p>

		<p>2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано 7.2 Является ли тривиальным? 1) да; 2) нет 7.3 Является ли новым? 1) да; 2) нет 7.4 Уровень для применения: 1) узкий; 2) средний; 3) широкий 7.5 Доказано ли в статье? 1) да; 2) нет</p>	<p>качественному и количественному анализу спектра мутаций у молодых больных колоректальным раком. Материалы раздела 3.1 главы 3 обосновывают 1 основное положение и выводы 1,2,3.</p> <p>Положение 2 доказано, не является тривиальным, является новым, уровень для применения – широкий, доказано в статье.</p> <p>Положение 3 доказано, не является тривиальным, является новым, уровень для применения – широкий, не доказано в статье, т.к. данные об уровне консервативности участков генов, в которых выявлены патогенные мутации, не рассмотрены в статье, посвященной качественному и количественному анализу спектра мутаций у молодых больных колоректальным раком.</p> <p>Положение 4 доказано, не является тривиальным, является новым, уровень для применения – широкий, доказано в статье. Идентифицированы ранее не описанные в литературе 9 новых патогенных мутаций в генах <i>FANCI</i>, <i>APC</i>, <i>BMPRIA</i>, <i>ATM</i>, <i>DICER1</i>, <i>NBN</i> и 8 новых вариантов с делетирующим эффектом по данным <i>in silico</i> анализа в генах <i>ATM</i>, <i>NSD1</i>, <i>RBI</i>, <i>FANCD2</i>, <i>BLM</i>, <i>MSH2</i>, <i>DICER1</i>, <i>PMS1</i>, что определяет необходимость их дальнейшего изучения как причинных молекулярно-генетических изменений, приводящих к более раннему, по сравнению с общепопуляционным, развитию колоректального рака. Материалы разделов 3.6.1 и 3.6.2 главы 3 обосновывают 2,3,4 основное положение и выводы 4,5,6.</p> <p>Положение 5 доказано, не является тривиальным, является новым, уровень для применения – широкий, доказано в статье. На основе молекулярно-генетического анализа разработаны и внедрены алгоритмы, позволяющие проводить раннюю диагностику и профилактику колоректального рака у лиц молодого возраста и с наследственно отягощенным анамнезом с осуществлением лечебных мероприятий и индивидуализированного наблюдения. Материалы раздела 3.7 главы 3 обосновывают 5 основное положение и выводы 7,8.</p>
8.	Принцип	8.1 Выбор методологии - обоснован или	Методология диссертационного исследования

	достоверности Достоверность источников и предоставляемой информации	методология достаточно подробно описана 1) <u>да</u> ; 2) нет	достаточно подробно описана в разделе «Материалы и методы». Большое внимание уделено описанию методологии статистического анализа результатов. Исследование проведено на достаточном клиническом материале, включающем ДНК 185 пациентов молодого возраста с применением методологии секвенирования нового поколения.
		8.2 Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий: 1) <u>да</u> ; 2) нет	Автор, проведя биоинформационный анализ с использованием программного обеспечения Variant Studio и Genome Analysis Toolkit и международных геномных баз данных установил, что патогенные мутации, вызывающие развитие колоректального рака, выявлены в участках генов (кодирующих функционально значимые районы соответствующих протеинов, промоторные и регуляторные последовательности), характеризующихся высоким уровнем консервативности. Ранее этот факт не подвергался специальному рассмотрению в рамках прикладных исследований в области клинической онкологии.
		8.3 Теоретические выводы, модели, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены экспериментальным исследованием: 1) <u>да</u> ; 2) нет	Теоретические выводы, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены экспериментальным исследованием, проведенным с применением секвенирования нового поколения на платформе MiSeq, и биоинформационного анализа, в том числе с применением методологии <i>in silico</i> анализа функционального значения генетических вариантов.
		8.4 Важные утверждения <u>подтверждены</u> /частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу	Афонин Г.А. сделал всесторонний литературный обзор проблемы колоректального рака в молодом возрасте, результатов молекулярно-генетических исследований мутаций при наследственных и спорадических вариантах и роли секвенирования нового поколения в изучении генетической гетерогенности колоректального рака в молодом возрасте и диагностике.
		8.5 Используемые источники литературы <u>достаточны</u> /не достаточны для литературного обзора	Используемые источники литературы достаточны для литературного обзора. Список литературы включает 267 источников.
9	Принцип практической ценности	9.1 Диссертация имеет теоретическое значение: 1) <u>да</u> ;	В Республике Казахстан, как и в других странах мира, отмечено омоложение контингента заболевших колоректальным раком. По данным официальной статистики,

		<p>2) нет</p>	<p>количество больных молодого возраста увеличивается с каждым годом, что представляет собой значительную медицинскую и социальную проблему. Вместе с тем, молекулярно-генетические закономерности возникновения колоректального рака на синдромальной или спорадической основе остаются не вполне изученными. В связи с этим, исследование Афонина Г.А., в области молекулярно-генетического анализа колоректального рака у больных в возрасте до 50 лет, имеет научное значение.</p>
		<p>9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике: 1) <u>да</u>; 2) нет</p>	<p>Повышение эффективности лечения больных колоректальным раком зависит от ранней диагностики заболевания. Особое значение в связи с этим приобретает молекулярно-генетическая диагностика заболеваний и состояний, при которых онкологический процесс манифестирует в молодом возрасте, до наступления порогового возраста скрининга. Одним из важнейших направлений современной онкологии являются методы молекулярно-генетического анализа, позволяющие идентифицировать причинные мутации и стратифицировать уровни риска развития рака у конкретного пациента. До настоящего времени в Республике Казахстан отсутствуют работы, основанные на масштабном секвенировании генома у больных молодого возраста. Учитывая медицинскую и социальную значимость колоректального рака, проблема ранней диагностики у больных и профилактики колоректального рака у лиц с наследственно отягощённым анамнезом, является очень актуальной для практического здравоохранения.</p>
		<p>9.3 Предложения для практики являются новыми? 1) <u>полностью новые</u>; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>На основании результатов диссертационного исследования впервые в Республике Казахстан разработаны и внедрены алгоритмы ранней диагностики и профилактики колоректального рака у лиц в возрасте до 50 лет и с генетически отягощенным анамнезом, которые необходимо использовать при наличии в семейном анамнезе рака толстой кишки и ассоциированных опухолей с целью идентификации причинных мутаций и раннего выявления заболевания у кровных родственников пациента.</p>

10. Качество написания и оформления

Качество академического письма:

- 1) высокое;
- 2) среднее;
- 3) ниже среднего;
- 4) низкое.

Диссертация написана научным языком с высоким качеством академического письма. Научный стиль изложения и правила оформления выдержаны в каждом разделе диссертационного исследования. Диссертация содержит традиционные разделы – введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, заключение, практические рекомендации, список использованных источников приложения. Работа иллюстрирована оригинальными рисунками, диаграммами и фотографиями.

Официальный рецензент
доктор медицинских наук,
заведующий онкологическим отделением № 7 (абдоминальным)
ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1»
Департамента здравоохранения г. Москвы

Д.В.Сидоров

Подпись заверяю:

Заместитель главного врача по хирургической работе,
ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1»
Департамента здравоохранения г. Москвы
Доктор медицинских наук, профессор



И.С.Осипов