



Professor M. Iqbal Parker

Division of Medical Biochemistry and Structural Biology
Department of Integrative Biomedical Sciences
Institute of Infectious Disease and Molecular Medicine
Faculty of Health Sciences
Anzio Road, Observatory 7925, Cape Town
South Africa
Tel: +27 - 21 - 406 6259
E-mail: iqbal.parker@uct.ac.za

25th March 2022

REVIEW
by the Scientific Advisor,
Professor Mohamed Iqbal Parker (PhD)

on the dissertation of Georgiy Alekseevich Afonin on
"Molecular genetic analysis of the development of colorectal cancer
in patients under the age of 50",

submitted for the degree of Doctor of Philosophy (PhD)
specialty 6D110100 – Medicine

The dissertation of Georgiy Alekseevich Afonin, presented to the Dissertation Council for the degree of Doctor of Philosophy (PhD) in Asfendiyarov Kazakh National Medical University, is a complete scientific work independently performed by the above researcher using original experimental and clinical material.

The relevance and novelty of the study is shown by the fact that the morbidity and mortality from colorectal cancer is on the increase, and the affliction of younger patients is noted. Prior to this there has been no systematic work on colorectal cancer in patients with early onset disease, and individuals with hereditarily burdened history in the Republic of Kazakhstan. Considering the medical and social significance of the problem, the study of the molecular genetic basis of the disease, and the implementation of new methods of early diagnosis and prevention is very relevant in modern oncology.

This dissertation has a traditional structure, written in a scientific language, framed in accordance with the rules for the design of dissertations for the degree of Doctor of Philosophy and is provided with visual illustrative material – original drawings and photographs.

In the course of work, Georgiy Afonin applied an integrated approach to the study of colorectal cancer in people with early onset disease, not limited only to the molecular genetic aspects (known causative mutations and novel genetic variants), but also including the epidemiological, phenotypic, and clinical-genetic aspects of the disease. This approach is rational and productive and effective, since different clinical and genotypic variants of colorectal cancer (especially expressed as polyposis and non-polyposis hereditarily tumor syndromes) have a different molecular genetic basis and are characterized by different indicators of response to therapy and patient survival.

Based on the standardized incidence rates, Georgiy Afonin studied the epidemiological aspects of colorectal cancer depending on gender and regions in the Republic of Kazakhstan. He also studied the clinical and phenotypic features of the disease in a comparative analysis of groups of patients under the age of 50 and over 65.

Molecular genetic analysis was performed based on the results of large-scale genome sequencing of 185 patients under the age of 50. Georgiy Afonin used adequate and sensitive methods of variation statistics (Pearson's correlation coefficient, Bayesian statistics correlation coefficient, Fisher's exact test and analysis of variance) in his statistical analyses. The detected nature of the genetic changes (mutations) was matched to the clinical features of the disease, phenotype, and history of hereditary disease.

The choice of the methods for solving the problems posed in the dissertation demonstrates an understanding of modern methodology and multidisciplinary research.

In describing and interpreting the research results (epidemiological data, results of clinical phenotypic and molecular genetic analysis, results of DNA sequencing), the author provides a clear, logical explanation, which is accompanied by presentation of the relevant data in tables and figures and assessment of the statistical significance of the results.

The research results are presented in a logically ordered sequence. Discussion of the results demonstrates excellent research skills and the ability to thoroughly interpret the data. In-depth comparative analysis of the obtained data and the results of the published studies have made it possible to optimize the diagnostic panel to determine the degree of risk of developing colorectal cancer in people with a family history of the disease, and to develop algorithms for early diagnosis and prevention based on molecular genetic analysis. The conclusions logically follow from the tasks set and the results of the study.

All the above mentioned contributed to an objective analysis of the research results in the conclusions and practical recommendations. The recommendations given in the dissertation and the implementation of the research results in oncology can be considered as a potentially significant contribution to practical oncology with a great potential for the expanded development of this direction in the future.

On the topic of the dissertation 7 articles were published in journals recommended by the Committee for Quality Assurance in Education and Science of the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan; 3 articles in international peer-reviewed journals indexed in the Scopus and Web of Science; 2 abstracts in foreign peer-reviewed publications indexed in the scientific information databases Scopus and Web of Science, 3 abstracts in the materials of international scientific and practical conferences for young scientists, 2 articles and 7 abstracts were presented at international scientific conferences and congresses. The research results of this thesis were presented at 6 international scientific and practical conferences.

Georgiy Alekseevich Afonin's dissertation work deserves high marks and is recommended for public defense.

This review was prepared for the Dissertation Council of the Asfendiyarov Kazakh National Medical University, specialty 6D110100 – Medicine.



Professor M. Iqbal Parker, PhD, mASSAf, fTWAS, fIAS, FAAS.
Scientific Adviser

Профессор Мохамед Икбал Паркер

Отделение медицинской биохимии и структурной биологии
Факультет биомедицинских наук
Институт инфекционных заболеваний и молекулярной медицины
Факультет наук о здоровье
Университет Кейптауна
Anzio Road, Observatory 7925, Кейптаун
Южная Африка
Тел.: +27-21-406-6259
Электронная почта: iqbal.parker@uct.ac.za

25 марта 2022 года

ОТЗЫВ

**научного руководителя,
профессора Мохамеда Икбала Паркера (PhD)**

**на диссертацию Георгия Алексеевича Афонина
«Молекулярно-генетический анализ развития колоректального рака
у больных в возрасте до 50 лет»,**

**представленную на соискание степени доктора философии (PhD)
по специальности 6D110100 – Медицина**

Диссертационная работа Афонина Георгия Алексеевича, представленная в Диссертационный совет Казахского национального медицинского университета имени С.Д.Асфендиярова на соискание степени доктора философии (PhD) является законченным научным трудом, самостоятельно выполненным исследователем на оригинальном экспериментальном и клиническом материале.

Актуальность и новизна темы диссертационного исследования определяются тем, что заболеваемость и смертность от колоректального рака имеют тенденцию к росту, отмечается омоложение контингента больных. В Республике Казахстан до настоящего времени отсутствовали систематические работы по изучению колоректального рака у больных молодого возраста и лиц с наследственно отягощенным анамнезом. Учитывая медицинскую и социальную значимость проблемы, изучение молекулярно-генетической основы заболевания и внедрение новых методов ранней диагностики и профилактики, является весьма актуальным для современной онкологии.

Диссертация имеет традиционную структуру, написана научным языком, оформлена в соответствии с правилами оформления диссертаций на соискание степени доктора философии и снабжена наглядным иллюстративным материалом – оригинальными рисунками и фотографиями.

В ходе работы над диссертацией Афонин Г.А. применил комплексный подход к изучению проблемы колоректального рака у лиц молодого возраста, не ограничиваясь только молекулярно-генетическим аспектом колоректального рака

(известными причинными мутациями и новыми генетическими вариантами). Им изучены также эпидемиологический, фенотипический и клинико-генетический аспекты заболевания. Данный подход является рациональным и плодотворным и эффективным в отношении результативности, так как различные клинико-генотипические варианты колоректального рака (в частности, развивающиеся на фоне полипозных и неполипозных наследственных опухолевых синдромов) имеют различную молекулярно-генетическую основу и характеризуются различными показателями ответа на терапию и выживаемости пациентов.

На основании стандартизованных показателей заболеваемости Георгием Афониним изучены эпидемиологические аспекты колоректального рака в зависимости от пола и в разрезе регионов Республики Казахстан. Им также изучены клинико-фенотипические особенности заболевания в сравнительном анализе групп пациентов в возрасте до 50 и старше 65 лет.

Проведен молекулярно-генетический анализ на основании результатов масштабного секвенирования генома 185 больных в возрасте до 50 лет. Исследователь использовал адекватные и чувствительные методы вариационной статистики (коэффициент корреляции Пирсона, коэффициент корреляции байесовской статистики, точный критерий Фишера и дисперсионный анализ) для статистического анализа. Характер обнаруженных генетических изменений (мутаций) сопоставлен с клиническими особенностями заболевания, фенотипом и наследственным анамнезом пациентов.

Выбор методов для решения поставленных в диссертации задач демонстрирует понимание автором современной методологии мультидисциплинарных исследований, к которым относится диссертация Г.А.Афонина

При описании и интерпретации результатов исследования (эпидемиологические данные, результаты клинико-фенотипического и молекулярно-генетического анализа, результаты секвенирования ДНК) автором дано четкое, логичное объяснение, которое сопровождается представлением данных в виде таблиц и рисунков и оценкой статистической значимости результатов.

Результаты исследования представлены в логической последовательности. Обсуждение результатов демонстрирует отличные исследовательские навыки и способность к тщательному анализу. Углубленный сравнительный анализ полученных данных и результатов опубликованных исследований позволил оптимизировать диагностическую панель для определения степени риска развития колоректального рака у лиц с наследственно-отягощённым анамнезом и разработать алгоритмы ранней диагностики и профилактики на основе молекулярно-генетического анализа.

Выводы логически вытекают из поставленных задач и результатов исследования.

Все перечисленное способствовало объективному анализу результатов исследования в процессе подготовки выводов и практических рекомендаций.

Данные в диссертации практические рекомендации и внедрение результатов исследования в практическую онкологию являются существенным вкладом в

практическую онкологию и имеют большой потенциал для разработки данного направления в будущем.

По теме диссертации опубликовано 7 статей в изданиях, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан, 3 статьи в зарубежных рецензируемых изданиях, индексируемых в базах научной информации Scopus и Web of Science, 2 тезиса в зарубежных рецензируемых изданиях, индексируемых в базах научной информации Scopus и Web of Science, 3 тезиса в материалах международных научно-практических конференций молодых ученых, 2 статьи и 7 тезисов в материалах международных научных конференций и конгрессов. Результаты исследования представлены на 6 международных научно-практических конференциях.

Диссертационная работа Афонина Георгия Алексеевича заслуживает высокой оценки и рекомендуется для публичной защиты.

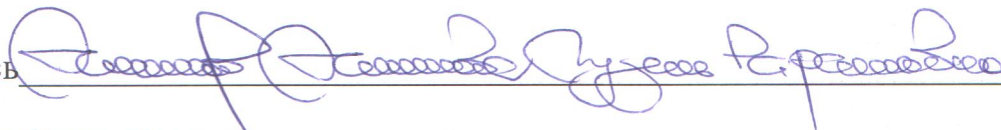
Отзыв подготовлен для Диссертационного совета Казахского национального медицинского университета имени С.Д.Асфендиярова» по специальности 6D110100 – Медицина.

Профессор
научный руководитель, PhD

Мохамед Икбал Паркер

Текст перевода документа с английского языка на русский язык выполнен переводчиком Галимовой Гузьяль Рафаильвной, ИИН 881108401988

Подпись



Республика Казахстан, город Алматы, тридцатое марта две тысячи двадцать второго года.

Я, Маркова Галина Юрьевна, нотариус, действующий на основании лицензии №0000977 от 13 февраля 2002 года, выданной Министерством юстиции Республики Казахстан, свидетельствую подлинность подписи переводчика Галимовой Гузьяль Рафаильвны. Личность переводчика установлена, дееспособность и полномочия проверены.

Зарегистрировано в реестре за № 349
Взыскано: 1623 тенге.

НОТАРИУС



ET8301798220330115630E700342

Нотариаттық іс-әрекеттің бірегей нөмірі / Уникальный номер нотариального действия

