



здравоохранения Российской Федерации. В 2016 г. окончил аспирантуру по специальностям «генетика» (03.02.07) и «онкология» (14.01.12). Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2016 г. федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель – д.м.н., профессор, чл.-корр РАН Евгений Наумович Имянитов, заведующий кафедрой общей и молекулярной медицинской генетики в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**По итогам обсуждения принято следующее заключение:**

Диссертация Януса Григория Аркадьевича является законченной научно-квалификационной работой, в которой решается одна из актуальных задач на стыке генетики и онкологии - оптимизация подходов к выявлению трех наиболее значимых разновидностей наследственного рака толстой кишки. Значимость данной проблемы чрезвычайно велика, у большинства пациентов первые признаки заболевания проявляются уже у детей. Совершенствование молекулярно-генетической диагностики этих состояний в значительной мере увеличивает продолжительность и качество жизни для подобных пациентов.

**Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации.**

Автором выполнено исследование, включавшее анализ частоты, спектра и структуры патогенных мутаций, ассоциированных с синдромом Линча, семейным аденоматозным полипозом и MUTYH-ассоциированным

полипозом – тремя наиболее частыми формами наследственного рака толстой кишки. Автор самостоятельно спланировал и провел необходимую экспериментальную работу.

#### **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность результатов проведенных исследований подтверждается достаточно представительными выборками больных, вошедших в исследование, а также применением современных методов молекулярно-генетического анализа, адекватных поставленным задачам.

#### **Научная новизна проведенных исследований**

Впервые установлен повторяющийся характер мутации p.R245H в гене MUTYH в российской популяции. Впервые проведена оценка частоты MUTYH-ассоциированного полипоза в России. Впервые выявлен повторяющийся характер мутации p.R226L в гене MLH1 и мутации p.R621X в гене MSH2 среди больных синдромом Линча в российской популяции.

#### **Практическая значимость проведенных исследований**

Сформулирована оптимальная стратегия молекулярной диагностики для трех наиболее частых разновидностей наследственного рака толстой кишки.

**Соответствие содержания диссертации специальности, по которой она рекомендуется к защите**

Предметом исследования представленной диссертационной работы является изучение наследственных раковых синдромов, ответственных за развитие 2-5% случаев колоректального рака у человека. Раскрываются вопросы, относящиеся как к сфере медицинской генетики, так и этиологии злокачественных новообразований, тесно связанные с проблемой профилактики и раннего выявления рака. Таким образом, область и способы исследования соответствуют двум специальностям: «генетика» (03.02.07) и «онкология» (14.01.12).

**Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

Основное содержание диссертационной работы и ее результатов полностью отражено в 14 научных работах автора, в том числе в 7 статьях, опубликованных в изданиях, рекомендованных ВАК:

1. Иванцов А.О., Янус Г.А., Суспицын Е.Н., Анисимова Е.И., Имянитов Е.Н. Молекулярные маркеры чувствительности и резистентности карцином толстой кишки к терапии антагонистами EGFR // Сибирский онкологический журнал, 2016, Т. 15, №1, С. 59-66.
2. Раскин Г.А., Янус Г.А., Корнилов А.В., Орлова Р.В., Петров С.В., Протасова А.Э., Пожариский К.М., Имянитов Е.Н. Иммуногистохимическое исследование MSH2, PMS2, MLH1, MSH6 в сопоставлении с анализом микросателлитной нестабильности в аденокарциноме толстой кишки // Вопросы онкологии, 2014. № 2., Т. 60, С. 47-50.
3. Bogdanova N., Togo A.V., Ratajska M., Kluźniak W., Takhirova Z., Tarp T., Prokofyeva D., Bermisheva M., Yanus G.A., Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Kuźniacka A., Podolak A., Stukan M., Wokołorczyk D., Gronwald J., Vasilevska D., Rudaitis V., Runnebaum I.B., Dürst M., Park-Simon T.W., Hillemanns P., Antonenkova N., Khusnutdinova E., Limon J., Lubinski J., Cybulski C., Imyanitov E., Dörk T. Prevalence of the BLM nonsense mutation, p.Q548X, in ovarian cancer patients from Central and Eastern Europe // Fam Cancer, 2014, Vol. 14(1), P. 145-149.
4. Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Ivantsov A.O., Iyevleva A.G., Suspitsin E.N., Aleksakhina S.N., Yanus G.A., Togo A.V., Maximov S.Y., Imyanitov E.N. High response rates to neoadjuvant platinum-based therapy in ovarian cancer patients carrying germ-line BRCA mutation // Cancer Lett, 2015. Vol. 369(2), P. 363-367.
5. Novik A.V., Protsenko S.A., Baldueva I.A., Ivantsov A.O., Nekhaeva T.L., Akhaeva Z.Y., Yanus G.A., Iyevleva A.G., Imyanitov E.N. Vemurafenib-induced progression of breast cancer: a case report and review of the literature // Target Oncol, 2015. (P. 1-4
6. Sokolenko A.P., Bulanova D.R., Iyevleva A.G., Aleksakhina S.N., Preobrazhenskaya E.V., Ivantsov A.O., Kuligina E.Sh., Mitiushkina N.V., Suspitsin E.N., Yanus G.A., Zaitseva O.A., Yatsuk O.S., Togo A.V., Kota P., Dixon J.M., Larionov A.A., Kuznetsov S.G., Imyanitov E.N. High prevalence of GPRC5A germline mutations in BRCA1-mutant breast cancer patients // Int J Cancer, 2014, Vol. 134(10), P. 2352-2358.
7. Suspitsin E.N., Yanus G.A., Sokolenko A.P., Yatsuk O.S., Zaitseva O.A., Bessonov A.A., Ivantsov A.O., Heinstejn V.A., Klimashevskiy V.F., Togo A.V., Imyanitov E.N. Development of breast tumors in CHEK2, NBN/NBS1 and BLM mutation carriers does not commonly involve somatic inactivation of the wild-type allele // Med Oncol, 2014, Vol. 31, P. 828 (1-7).

Диссертация Януса Григория Аркадьевича «Методы молекулярно-генетической диагностики наследственного рака толстой кишки» по специальностям «онкология» и «генетика» соответствует требованиям, установленным пунктом 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции от 21 апреля 2016 г. № 335)

Диссертация «Методы молекулярно-генетической диагностики наследственного рака толстой кишки» Януса Григория Аркадьевича рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 «онкология» и 03.02.07 «генетика». Заключение принято на заседании кафедры общей и молекулярной медицинской генетики. Присутствовало на заседании 11 чел. Результаты голосования: «за» -11 чел., «против» 0 чел., «воздержалось» - 0 чел., протокол № 4 от «23» января 2017 г.

Председатель заседания:



Евгений Наумович Имянитов,  
д.м.н., профессор, чл.-корр РАН,  
заведующий кафедрой общей  
и молекулярной медицинской  
генетики

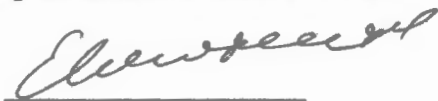
Секретарь заседания:



Елена Владимировна Пшеничная,  
старший лаборант кафедры  
общей и молекулярной  
медицинской генетики

Диссертация «Методы молекулярно-генетической диагностики наследственного рака толстой кишки» Януса Григория Аркадьевича рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 «онкология» и 03.02.07 «генетика». Заключение принято на заседании кафедры общей и молекулярной медицинской генетики. Присутствовало на заседании 11 чел. Результаты голосования: «за» - 11 чел., «против» 0 чел., «воздержалось» - 0 чел., протокол № 4 от «23» января 2017 г.

Председатель заседания:



Евгений Наумович Имянитов,  
д.м.н., профессор, чл.-корр РАН,  
заведующий кафедрой общей  
и молекулярной медицинской  
генетики ФГБОУ ВО СПбГПМУ  
Минздрава России

Секретарь заседания:



Елена Владимировна Пшеничная,  
старший лаборант кафедры  
общей и молекулярной  
медицинской генетики ФГБОУ  
ВО СПбГПМУ Минздрава России



Водосветов Е.Н., Шенкиной Е.В.  
Водосветов Е.Н.

20 17 г.