

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора **Акуленко Ларисы Вениаминовны**
на диссертационную работу Тобоевой Маргариты Хетаговны
на тему: «Диагностика и лечение *MutYH*-ассоциированного полипоза»,
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальностям 3.1.9 – Хирургия, 1.5.7 — Генетика.

Актуальность темы исследования

MutYH-ассоциированный полипоз (МАП) – это наследственный полипозный синдром с аутосомно-рецессивным типом наследования, клинически схожий с аттенуированной формой семейного аденоматоза толстой кишки (САТК), который впервые был описан в 2002 г. Заболевание характеризуется наличием множественных полипов в толстой кишке и высоким риском рака толстой кишки, который, по мнению ряда авторов, достигает 80 % к 70 годам.

Учитывая низкую частоту встречаемости МАП в популяции и небольшие выборки больных в каждом исследовании, до настоящего времени, не существует четких клинических и диагностических критериев для диагностики, мониторинга и лечения данной категории больных. Следует отметить, что в разных популяциях пациентов имеются как клинические, так и генетические особенности, при этом в отечественной литературе публикации, посвященные данной проблеме, практически отсутствуют.

Вышеуказанные данные подтверждают актуальность и необходимость изучения как клинических, так и генетических особенностей российских пациентов, а также создание алгоритма диагностики, мониторинга и лечения пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом, чему и посвящена диссертационная работа Тобоевой М.Х.

Сообразуясь с вышеизложенным, актуальность представленного исследования сомнений не вызывает.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений,
выводов и рекомендаций, их достоверность и научная новизна**

Положения, сформулированные в диссертационной работе и выносимые на защиту, являются научно обоснованными, что обусловлено адекватно поставленной целью и задачами исследования, репрезентативной выборкой пациентов, использованием современных молекулярно-генетических и статистических методов исследования. Всё вышперечисленное позволяет оценить достоверность полученных результатов. В работе получены значимые результаты, на основании которых сформулированы обоснованные выводы и практических рекомендации. Указанные разработки могут быть приняты для широкого применения в клинической практике.

Научная новизна исследования. Диссертационная работа является первым отечественным исследованием, в котором изучены и определены как клинические, так и генетические особенности течения *MutYH*-ассоциированного полипоза в российской популяции и предпринята попытка разработки алгоритма диагностики, лечения и мониторинга пациентов биаллельными герминальными мутациями в гене *MutYH*.

В результате проведенного исследования у пациентов, принадлежащих к населению России, автором были выявлены такие клинические и генетические особенности *MutYH*-ассоциированного полипоза, как более поздний возраст диагностики заболевания (48 лет), по сравнению с данными мировой литературы; установлена медиана числа полипов в толстой кишке, составляющая 48 полипов.

У 14 (58%) пациентов изучаемой выборки на фоне *MutYH*-ассоциированного полипоза был диагностирован колоректальный рак. При этом установлен поздний возраст выявления рака толстой кишки, составляющий 60 (26-70) лет.

Определены и генетические особенности *MutYH*-ассоциированного полипоза у российских пациентов.

По данным ряда авторов известно, что частота мутаций p.G382D и p.Y165C, у европейцев и североамериканцев встречаются примерно в 80% случаев. В исследуемой нами выборке российских больных она оказалась значительно ниже и составила 28% и 17%, соответственно.

Следует подчеркнуть, что еще одной важной особенностью обследованных пациентов является высокая встречаемость 2 других, известных ранее, миссенс-мутаций: p.G169D и p.R231H, которые встретились в 15% и 13% случаев соответственно. Данные факты могут указывать на высокую вероятность эффекта основателя этих 2 мутаций в России. Среди найденных наследственных мутаций в гене *MutYH* впервые в мире были описаны 2 новых варианта: миссенс-мутация p.R293P и делеция c.903delA.

Важно отметить, что автором проведен систематический обзор и метаанализ данных литературы, который продемонстрировал относительно благоприятное клиническое течение *MutYH*-ассоциированного полипоза.

Значимость выводов и рекомендаций, полученных в диссертации, для науки и практики.

Практическая значимость работы связана с разработкой оптимального алгоритма диагностики МАП, предложенной методикой клинического мониторинга и лечения данной категории пациентов. Указанные разработки могут быть приняты для применения в клинической практике, а практические рекомендации, сформулированные в результате данного наблюдательного исследования, можно рассматривать как основу для создания системы специализированной лечебно-профилактической помощи семьям с *MutYH*-ассоциированным полипозом.

Связь диссертации с планом научных исследований.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планами научно-исследовательских работ в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, изложена на 111 страницах текста, содержит 16 таблиц и 27 рисунков. Список цитируемой литературы включает 132 источника, из которых 19 отечественных и 113 зарубежных.

Во введении автор обосновывает актуальность исследования, формулирует цель, задачи, научную новизну, теоретическую и практическую значимость исследования.

Первая глава представлена аналитическим обзором данных мировой литературы и основана на изучении 132 источников, большая часть из которых являются зарубежными. В ней освещены такие вопросы, как история изучения заболевания, генетические аспекты, особенности клинической картины, в том числе колоректального рака на фоне МАП, вопросы диагностики и мониторинга заболевания, а так же проблема носительства моноаллельных мутаций в гене *MutYH*.

Во второй главе представлена характеристика клинических наблюдений и методы исследования. Диссертационная работа основана на изучении клинической картины, семейного анамнеза и генетического профиля 24 пациентов с диагнозом *MutYH*-ассоциированного полипоза, находившихся на обследовании и лечении в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации с января 2012 года по январь 2021 года.

В третьей главе представлены результаты проведенного научного исследования. В данном разделе подробным образом описаны клинические и генетические особенности пациентов с биаллельными и моноаллельными мутациями в гене *MutYH*.

Четвертая глава представлена данными о лечении и мониторинге пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом. Выполнен тщательный анализ и обоснование хирургической тактики пациентов с колоректальным

раком на фоне МАП и без него. Следует также отметить, что автором проведен систематический обзор и метаанализ хирургической тактики у пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом. При этом сделан вывод о том, что клиническое течение *MutYH*-ассоциированного полипоза является относительно благоприятным, несмотря на развитие рака толстой кишки, который так же имеет неагрессивное течение, следовательно, данной категории пациентов целесообразно выполнение органосохраняющего лечения с постоянным динамическим наблюдением.

Заключение представлено как краткое содержание работы и отражает все этапы и результаты исследования.

Завершают диссертацию 6 выводов и практические рекомендации, отражающие результаты исследования.

Содержание **автореферата** соответствует тексту диссертации, в опубликованных научных работах полностью отражены основные материалы исследования.

Диссертационная работа соответствует паспорту специальностей 3.1.9 – Хирургия (медицинские науки), 1.5.7 — Генетика (медицинские науки).

Следует отметить, что диссертационная работа вносит значимый вклад в развитие отечественной клинической онкогенетики и заслуживает высокой оценки. Разработанные автором рекомендации представляют собой руководство по молекулярно-генетической диагностике и специализированному генетическому консультированию в отношении *MutYH*-ассоциированного полипоза и наследственного рака толстой кишки.

Замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Тобоевой Маргариты Хетаговны на тему: «Диагностика и лечение *MutYH*-ассоциированного полипоза», выполненная под руководством доктора медицинских наук Фролова Сергея Алексеевича и доктора медицинских наук Цуканова Алексея Сергеевича, является самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой на

основании выполненных автором исследований решена актуальная задача, имеющая значение, как для хирургии (колопроктологии), так и для генетики.

Диссертация полностью соответствует п.п. 9-14 Постановления Правительства РФ «О порядке присуждения ученых степеней» № 842 от 24.09.2013 (в редакции Постановлений Правительства РФ №335 от 21.04.16, №1168 от 01.10.2018), а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.9 – Хирургия и 1.5.7 - Генетика.

«15» 09 2021 г.

Заведующая кафедрой медицинской генетики
ФГБОУ ВО «Московский государственный
медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ
доктор медицинских наук,
профессор

Акуленко Лариса Вениаминовна

Подпись д.м.н., профессора Акуленко Л.В. заверяю.
Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Московский
государственный медико-стоматологический
университет им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ
доктор медицинских наук,
профессор

Васюк Юрий Александрович

127473, г. Москва ул. Делегатская д.20, стр.1
ФГБОУ ВО «Московский государственный
медико-стоматологический университет
им А.И. Евдокимова» МЗ РФ
Сайт университета: www.msmsu.ru,
E-mail университета: msmsu@msmsu.ru
тел. университета: 8 (495) 609-67-00
E-mail оппонента: akular@list.ru