**Алексахина Светлана Николаевна,**

**дата защиты 17.12. 2019г.**

Тема диссертации: «**Характеристика CHEK2-ассоциированных опухолей молочной железы**»

по специальности 14.01.12 – онкология (биологические науки).

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, все по специальности 14.01.12 – онкология,

участвовавших в заседании из 28 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за – 20, против - нет, недействительных бюллетеней – нет.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.052.01, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. ПЕТРОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК АЛЕКСАХИНОЙ СВЕТЛАНЫ НИКОЛАЕВНЫ

Аттестационное дело №

Решение диссертационного совета от 17.12.2019 г. №30

О присуждении Алексахиной Светлане Николаевне, гражданке РФ, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Характеристика CHEK2-ассоциированных опухолей молочной железы» по специальности 14.01.12 – онкология принята к защите 15.10.2019, протокол № 22, диссертационным советом Д 208.052.01, созданным на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197758, Санкт-Петербург, Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; Приказ №386/нк от 27.04.2017).

Соискатель Алексахина Светлана Николаевна, дата рождения 24.09.1989 г., окончила федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный университет» в 2012 году с присуждением квалификации магистр биологии. В 2015 году закончила обучение в аспирантуре Санкт-Петербургского государственного университета по специальности «клеточная биология, цитология, гистология». С сентября 2009 года по ноябрь 2018 работала лаборантом-исследователем в научной лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. С ноября 2018 занимает должность младшего научного сотрудника научной лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Справка № 510 о сдаче кандидатских экзаменов выдана 01.10.2019 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Диссертация выполнена в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в научной лаборатории молекулярной онкологии.

Научный руководитель:

- доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор Имянитов Евгений Наумович, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный отдел биологии опухолевого роста, заведующий.

Официальные оппоненты:

- Орлов Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии», директор;

- Слонимская Елена Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», кафедра онкологии, профессор.

Официальные оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», в своем положительном отзыве, подписанном доктором биологических наук Чердынцевой Надеждой Викторовной, профессором, член-корреспондентом РАН, заведующей лабораторией молекулярной онкологии и иммунологии, указала, что диссертационное исследование Светланы Николаевны Алексахиной является самостоятельным, законченным научным исследованием, в котором решена актуальная задача онкологии: охарактеризованы молекулярно-генетические особенности опухолей молочной железы, ассоциированные с мутациями в гене CHEK2, выявлен паттерн соматических мутаций, что позволяет оптимизировать выбор лекарственной терапии для носителей наследственных мутаций. По научному уровню, актуальности и новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 в редакции с изменениями, утвержденными постановлением Правительства РФ от 01.10.2018 №1168, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Алексахина С.Н. заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Соискатель имеет 22 опубликованные работы, в том числе по теме диссертации опубликовано 11 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 2 работы, в зарубежных изданиях, индексируемых в Web of Science и Scopus опубликовано 9 работ. Получен патент № 2522501 Российская Федерация G 01 N 33/574. «Способ прогнозирования наследственной предрасположенности к раку молочной железы» - №2013127373/14; заявл. 14.06.2013.

Основные работы:

1. Sokolenko, A.P. Double heterozygotes among breast cancer patients analysed for BRCA1, CHEK2, ATM, NBN/NBS1, and BLM germ-line mutations / Bogdanova N., Kluzniak W., Preobrazhenskaya E.V., Kuligina E.S., Iyevleva A.G., Aleksakhina S.N., Mitiushkina N.V., Gorodnova T.V., Bessonov A.A., Togo A.V., Lubinski J., Cybulski C., Jakubowska A., Dork T., Imyanitov E.N. // Breast Cancer Research and Treatment. – 2014. – Vol. 145. – P. 553-562. Авторский вклад 75%. *В работе представлены результаты молекулярно-эпидемиологического исследования встречаемость наследственных мутаций в генах BRCA1, CHEK2, ATM, NBN/NBS1 и BLM среди пациентов с раком молочной железы. Выполнен анализ влияния сочетания нескольких мутаций, ассоциированных с развитием рака молочной железы.*

2. Yanus, G.A. Exome-based search for recurrent disease-causing alleles in Russian population / Akhapkina T.A., Whitehead A.J., Bizin I.V., Iyevleva A.G., Kuligina E.S., Aleksakhina S.N., Anisimova M.O., Holmatov M.M., Romanko A.A., Zaitseva O.A., Yatsuk O.S., Zagorodnev K.A., Matsneva M.A., Koloskov A.V., Togo A.V., Suspitsin E.N., Imyanitov E.N. // Eur J Med Genet. – 2019. – Vol. 62(7). – P. 103656 (1-7). Авторский вклад 75%. *В публикации представлены результаты высокопроизводительного экзомного секвенирования и анализ частоты наследственных патогенных аллелей в российской популяции.*

3. Raskin, G.A. Three types of truncating CHEK2 germline mutations may differ by the frequency of somatic loss of the wild-type allele / Iyevleva A.G, Aleksakhina S.N., Sokolenko A.P., Ivantsov A.I, Imyanitov E.N. // Virchows Arch. – 2019. – Vol. 475. – S76. Авторский вклад 80%. *В работе представлены результаты исследования статуса потери гетерозиготности в CHEK2-ассоциированных опухолях.*

4. Aleksakhina, S.N. Mechanisms of acquired tumor drug resistance / Kashyap A., Imyanitov E.N. // Biochim Biophys Acta Rev Cancer. – 2019. – Vol. 1872(2). – P. 188310 (1-9). Авторский вклад 80%. *В данной статье представлены приобретенные механизмы лекарственной резистентности опухолевых клеток.*

На автореферат поступил 1 отзыв от:

-доктора медицинских наук Бит-Сава Елены Михайловны, заведующей онкологическим отделением хирургических методов лечения (молочной железы) ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический).

Отзыв положительный, не содержит замечаний.

Выбор официальных оппонентов обусловлен тем, что они являются ведущими специалистами по теме представленной диссертации и дали свое согласие, а ведущей организации – тем, что она является ведущей научной организацией в области онкологии и иммунологии.

Диссертационный совет отмечает, что выполненные соискателем научные исследования в совокупности можно квалифицировать как решение важной научной задачи, касающейся выявления особенностей наследственных опухолей молочной железы, ассоциированных с мутациями гена CHEK2.

Проведенное исследование позволило выполнить комплексную оценку эпидемиологических, клинико-морфологических и молекулярно-генетических характеристик карцином, ассоциированных с мутациями гена CHEK2.

Полученные соискателем результаты продемонстрировали вклад наследственных мутаций CHEK2 в развитие опухолей молочной железы, а также показали наличие молекулярно-генетической гетерогенности среди опухолей, ассоциированных с разными наследственными мутациями CHEK2.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что выявлены молекулярно-генетические различия опухолей, возникших у носительниц разных мутаций CHEK2. Отсутствие гомогенности данной группы на молекулярно-генетическом уровне может свидетельствовать о различных механизмах онкогенеза данных групп новообразований.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что выявленные молекулярно-генетические особенности CHEK2-зависимых опухолей могут иметь непосредственное значение при выборе терапии больных раком молочной железы.

Полученные результаты диссертационного исследования могут быть использованы в лекциях и практических занятиях, в учебном процессе на кафедрах клинической онкологии медицинских ВУЗов.

Оценка достоверности результатов исследования базируется на анализе большого фактического материала (в эпидемиологическое исследование включено 1750 больных раком молочной железы и 1024 онкологически здоровых женщины, клинико-морфологические особенности исследованы для 91 CHEK-зависимой опухоли, молекулярно-генетический статус оценен в опухолевых образцах 46 пациенток) и адекватном наборе оцениваемых показателей. Степень достоверности результатов проведенных исследований, выводов и рекомендаций не вызывают сомнений и определяется объемом обработанного материала, адекватным набором оцениваемых показателей, выбором для обработки материала и статистических методов, соответствующих целям и задачам исследования.

Личный вклад соискателя состоит в выполнении анализа научной (149 источников) литературы, разработке дизайна исследования, выполнении практической части исследований (получение нуклеиновых кислот, генотипирование, секвенирование), анализе и обобщении данных, статистической обработке полученных результатов. На разных этапах работы полученные результаты подготавливались для публикации и представления на научно-практических мероприятиях различного уровня. Участие соискателя в сборе первичного материла и его обработке – 90%, обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы – 100%. Все научные результаты, представленные в работе, соискателем получены лично.

На заседании 17.12.2019 диссертационный совет принял решение присудить Алексахиной Светлане Николаевне степень кандидата биологических наук по специальности 14.01.12 – онкология.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве – 20 человек, из них докторов наук по специальности 14.01.12 –онкология – 20, участвовавших в заседании, из 28 человек, входящих в состав совета, проголосовали за – 20, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор Беляев Алексей Михайлович

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук Филатова Лариса Валентиновна

17.12.2019