

УТВЕРЖДАЮ

Директор  
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»  
Минздрава России



*А.М. Беляев*  
А.М. Беляев

« 21 » августа 2022 г.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Диссертация «Молекулярная диагностика наследственных заболеваний, ассоциированных с повышенным риском возникновения опухолей» выполнена в научной лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России.

В период работы над диссертацией соискатель Суспицын Евгений Николаевич работал старшим научным сотрудником научной лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России.

В 1999 г. Суспицын Е.Н. закончил Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова по специальности «лечебное дело». После окончания института поступил в очную аспирантуру НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. В 2002 г. под руководством проф. Е.Н. Имянитова успешно защитил диссертацию на соискание степени кандидата медицинских наук на тему «Повреждения хромосомы 17 в билатеральных карциномах молочной железы» по специальностям 14.00.14 – «онкология» и 03.00.04 «биохимия». С 2015 г по настоящее время работает в качестве старшего научного сотрудника научной лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России. С 2015 года по настоящее время является доцентом кафедры общей и молекулярной медицинской генетики ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. С 2020 г по совместительству работает в качестве врача-генетика консультативного отделения Санкт-Петербургского государственного казенного учреждения здравоохранения диагностический центр (медико-генетический).

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН Имянитов Евгений Наумович, руководитель научного отдела биологии опухолевого роста ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России.

По результатам рассмотрения диссертации «Молекулярная диагностика наследственных заболеваний, ассоциированных с повышенным риском возникновения опухолей», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия, 1.5.7. – Генетика, принято следующее заключение: диссертационное исследование является самостоятельно выполненной законченной научно-квалификационной работой. Установлен процент выявления мутаций в генах репарации неспаренных оснований у пациентов с клиническими признаками синдрома Линча и феноменом микросателлитной нестабильности в опухолевой ткани; проведено сравнение эффективности различных молекулярно-генетических подходов к диагностике этого заболевания. Показано, что повторяющиеся мутации не вносят существенного вклада в

развитие синдромов Линча и Пейтца-Егерса. Напротив, большая часть патогенных вариантов у российских пациентов с атаксией-телеангиэктазией представлена повторяющимися аллелями. Продемонстрирована высокая надежность существующих клинических критериев синдрома Пейтца-Егерса и атаксии-телеангиэктазии. Установлено, что носительство распространенной славянской мутации в гене VLM многократно повышает риск развития рака молочной железы. Показано, что для карцином молочной железы, возникающих у пациенток с наследственными мутациями VLM, нехарактерен феномен соматической утраты интактного аллеля. Обнаружен низкий процент семейных случаев у российских пациентов с туберозным склерозом, а также высокий процент крупных перестроек гена TSC2. Показано, что больные туберозным склерозом без выявленных мутаций TSC1/2 имели более лёгкое течение заболевания по сравнению с теми, у кого дефекты этих генов были обнаружены. Проведена оценка эффективности таргетного высокопроизводительного секвенирования у детей с подозрением на наличие первичного иммунодефицита (ПИД). Установлено, что эта эффективность колеблется от 0 до 21% в зависимости от критериев отбора пациентов.

#### **Актуальность исследования**

Диагностика наследственных заболеваний представляет существенную медицинскую и общественную проблему. Генетические болезни вносят существенный вклад в общую картину заболеваемости: несмотря на редкость отдельных нозологий, в совокупности ими страдает около 6-8% населения планеты. Новообразования входят в спектр клинических проявлений многих орфанных заболеваний, нередко являясь единственной и главной проблемой. К наиболее частым опухолевым синдромам относят наследственный рак молочной железы и яичников, а также наследственный неполипозный рак толстой кишки (синдром Линча (СЛ)). Помимо «классических» наследственных опухолевых синдромов, в перечень орфанных заболеваний включено немалое количество других нозологий, при которых для больных характерен очень высокий риск развития солидных или гематологических новообразований. Эта группа представляет особый интерес, т.к. необходимость онкологической настороженности в отношении таких больных далеко не всегда очевидна.

ДНК-диагностика играет ключевую роль в выявлении заболеваний, ассоциированных с наследственной предрасположенностью к опухолям. Спектр мутаций, ответственных за развитие болезней генетической природы, в том числе и опухолевых синдромов, может существенно отличаться в разных этнических группах, что неизбежно влияет на алгоритм диагностики. Таким образом, выявление региональных молекулярно-генетических особенностей наследственных опухолевых синдромов и смежных патологий крайне актуально с практической точки зрения.

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

Все основные этапы диссертационного исследования, включая создание регистра пациентов, обработку данных историй болезни и результатов высокопроизводительного секвенирования, а также обобщение полученных результатов, выполнены автором лично. Пациенты, имеющие фенотипические особенности, лично осмотрены автором на консультациях в качестве врача-генетика. Непосредственно автором сформулированы цель, задачи и рабочие гипотезы, научно обоснованы выводы и практические рекомендации.

Самостоятельно выполнены анализ отечественной и зарубежной литературы по теме работы, лабораторные исследования, а также статистическая обработка полученных результатов. Молекулярно-генетический анализ (таргетное и экзомное секвенирование

нового поколения) выполнен совместно с коллективом научной лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

### **Степень обоснованности и достоверности положений, выводов и рекомендаций, содержащихся в диссертации**

Результаты диссертационного исследования достоверны и обоснованы, что обеспечивается достаточным числом исследованных пациентов, использованием современных методов молекулярно-генетического тестирования, применением адекватных подходов к статистическому анализу полученных данных. Основу работы составляют результаты исследования 5500 пациентов и 2184 здоровых доноров. Сформулированные в диссертации выводы, положения и рекомендации аргументированы.

### **Научная новизна**

На большой группе больных охарактеризован спектр молекулярно-генетических повреждений в генах репарации неспаренных оснований ДНК, приводящих к развитию наследственного неполипозного рака толстой кишки (синдрома Линча). В отличие от наследственного рака молочной железы и яичников, для российских пациентов с синдромом Линча эффект основателя выражен лишь в незначительной степени. Впервые описана частота крупных перестроек генов MLH1 и MSH2. Описан спектр молекулярно-генетических повреждений у российских пациентов с редкой разновидностью полипоза ЖКТ - синдромом Пейтца-Егерса. Установлена существенная частота крупных делеций гена STK11, что диктует необходимость включения метода MLPA в алгоритм ДНК-диагностики этого заболевания.

Обнаружена новая «славянская» founder-мутация BLM, встречающаяся в российской популяции с существенной частотой и многократно повышающая риск развития рака молочной железы. Впервые описаны клинико-морфологические особенности карцином, возникающих у носительниц дефекта BLM: в частности, продемонстрировано, что опухоли молочной железы развиваются по механизму гаплонедостаточности.

Охарактеризован спектр патогенных вариантов, приводящих к развитию туберозного склероза. Установлено, что российские пациенты с туберозным склерозом обладают рядом особенностей: в частности, наблюдается абсолютное преобладание спорадических форм заболевания над семейными, а также отмечается высокая частота крупных перестроек гена TSC2. Пациенты, у которых не было выявлено мутаций TSC1 и TSC2, представляют собой особую группу в отношении клинических признаков заболевания.

Впервые проведено крупное систематическое исследование, посвященное поиску генетических факторов предрасположенности к рекуррентным инфекциям у российских пациентов; выявлен широкий спектр дефектов различных звеньев иммунной системы. Продемонстрированы возможности таргетного мультигенного секвенирования в диагностике первичных иммунодефицитов (ПИД): установлено, что применение данного подхода позволяет выявить причину заболевания у 22% детей с подозрением на наличие ПИД.

Проведено систематическое исследование молекулярно-генетических особенностей российских пациентов с атаксией-телеангиэктазией; показано существование в России выраженного «эффекта основателя» в отношении атаксии-телеангиэктазии.

У российских больных с синдромом Блума описаны нетипичные клинические особенности (отсутствие характерной лицевой эритемы, вызванной инсоляцией), которые, по-видимому, являются причиной неэффективной диагностики этого заболевания в России.

В рамках диссертационной работы получен патент на изобретение № RU2755538C1 от 17.09.2021 «Способ синтеза наборов олигонуклеотидов для ампликонного таргетного секвенирования», предлагающий новый экономичный способ целевого обогащения

последовательностей ДНК с целью их дальнейшего анализа посредством высокопроизводительного секвенирования.

### **Научно-практическая значимость работы**

Проведено исследование частоты и спектра мутаций, приводящих к развитию ряда наследственных опухолевых синдромов (синдром Линча, синдром Пейтца-Егерса, наследственный рак молочной железы) у российских пациентов. Продемонстрировано, что тестирование повторяющихся «founder»-вариантов позволит упростить и удешевить процесс ДНК-диагностики наследственного рака молочной железы, синдрома Блума и атаксии-телеангиэктазии у нас в стране. Установлено, что пациенты с подозрением на туберозный склероз, у которых не было выявлено мутаций TSC1 и TSC2, представляют собой особую группу в отношении клинических проявлений заболевания.

Разработаны критерии отбора пациентов с рекуррентными инфекциями для генетического исследования, позволяющие повысить эффективность выявления патогенных мутаций в генах системы иммунитета. Создана и апробирована таргетная мультигенная панель, направленная на ДНК-диагностику большинства известных на данный момент нозологических форм первичных иммунодефицитов.

Описано существование нетипичной клинической картины синдрома Блума (отсутствие характерной лицевой эритемы), что свидетельствует о целесообразности поиска мутаций в гене BLM у пациентов с сочетанием низкорослости и инфекционных проявлений.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования и разработанные диагностические методики внедрены в практическую деятельность научной лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (акт о внедрении 27.07.2022).

Материалы диссертации используются в учебном процессе кафедры общей и молекулярной медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Ценность научной работы соискателя**

Ценность научной работы соискателя заключается в постановке и решении актуальной научно-практической проблемы медицины, связанной с молекулярной диагностикой редких заболеваний, ассоциированных с риском развития опухолей. Работа является комплексным многоплановым исследованием, в ходе которого были получены новые для изучаемой области знаний результаты.

### **Соответствие содержания исследования заявленной специальности**

Диссертация Суспицына Е.Н. «Молекулярная диагностика наследственных заболеваний, ассоциированных с повышенным риском возникновения опухолей», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, соответствует научным специальностям: 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия; 1.5.7. – Генетика.

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

Основное содержание работы изложено в 134 печатных работах, из них 48 в рецензируемых научных изданиях, из которых 22 работы опубликованы в изданиях, принадлежащих к квартилю Q1. Получен патент на изобретение: «Способ синтеза наборов

олигонуклеотидов для ампликонного таргетного секвенирования» (№ 2755538 от 17.09.2021 г., бюл. №26).

В диссертации соискателя отсутствуют заимствования материалов или отдельных результатов без ссылок на автора или источник заимствования.

#### Список основных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Suspitsin E.N., Buslov K.G., Grigoriev M.Yu., Ishutkina J.G., Ulibina J.M., Gorodinskaya V.M., Pozharisski K.M., Berstein L.M., Hanson K.P., Togo A.V., Imyanitov E.N. Evidence against involvement of p53 polymorphism in breast cancer predisposition. // *Int. J. Cancer.* – 2003. – Vol.103. – P.431 - 433. Q1.
2. Buslov K.G., Iyevleva A.G., Chekmariova E.V., Suspitsin E.N., Togo A.V., Kuligina E.Sh., Sokolenko A.P., Matsko D.E., Turkevich E.A., Lazareva Y.R., Chagunava O.L., Bit-Sava E.M., Semiglazov V.F., Devilee P., Cornelisse C., Hanson K.P., Imyanitov E.N. NBS1 657del5 mutation may contribute only to a limited fraction of breast cancer cases in Russia // *Int. J. Cancer.* -2005. – Vol. 114. – P. 585 – 589. Q1.
3. Imyanitov E.N., Hairutdinov V.R., Moshkalov A.V., Samtsov A.V., Buslov K.G., Kuligina E.Sh., Mitiushkina N.V., Suspitsin E.N., Togo A.V., Hanson K.P. Apoptosis-deficient Pro allele of p53 gene is associated with the resistance of psoriasis to the UV-based therapy // *J. Dermatol Sci.* – 2005. – Vol.37. - P.185 – 187. Q1.
4. Sokolenko A.P., Mitiushkina N.V., Buslov K.G., Bit-Sava E.M., Iyevleva A.G., Chekmariova E.V., Kuligina E.Sh., Ulibina Y.M., Rozanov M.E., Suspitsin E.N., Matsko D.E., Chagunava O.L., Trofimov D.Yu., Devilee P., Cornelisse C., Togo A.V., Semiglazov V.F., Imyanitov E.N. High frequency of BRCA1 5382insC mutation in Russia breast cancer patients // *Eur J Cancer*, 42, 2006, P. 1380-1384. Q1.
5. Suspitsin E.N., Sokolenko A.P., Togo A.V., Lazareva Yu.R., Turkevich E.A., Matsko D.E., Henrich K.-O., Borresen-Dale A.-L., Schwab M., Cornelisse C.J., Imyanitov E.N. //Nonrandom distribution of oncogene amplifications in bilateral breast carcinomas: possible role of host factors and survival bias. *Int J Cancer.* – 2006. - Vol.120. - P. 297-302. Q1.
6. Kuligina E.Sh., Grigoriev M.J., Suspitsin E.N., Buslov K.G., Zaitseva O.A., Yatsuk O.S., Lazareva Yu.R., Togo A.V., Imyanitov E.N. Microsatellite instability analysis of bilateral breast tumors suggests treatment-related origin of some contralateral malignancies // *J Cancer Res Clin Oncol.* – 2007. – Vol. 133. - P. 57-64. Q1.
7. Suspitsin E.N., Due E.U., Vu P., Hirvonen A., Borresen-Dale A.-L., Imyanitov E.N. TP53 mutations in synchronous and metachronous bilateral breast carcinomas. // *Cancer Genet Cytogenet.* – 2008. - Vol. 184. - P. 119-121.
8. Moiseyenko V.M., Protsenko S.A, Brezhnev N.V., Maximov S.Y., Gershveld E.D., Hudyakova M.A., Lobeiko O.S., Gergova M.M., Krzhivitskiy P.I., Semionov I.I., Matsko D.E., Iyevleva A.G., Sokolenko A.P., Sherina N.Y., Kuligina E.Sh., Suspitsin E.N., Togo A.V., Imyanitov E.N. High sensitivity of BRCA1-associated tumors to cisplatin monotherapy: report of two cases // *Cancer Genet Cytogenet.* - 2010 - Vol. 197 (1), P. 91-94.
9. Iyevleva A.G., Suspitsin E.N., Kroeze K., Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Buslov K.G., Voskresenskiy D.A., Togo A.V., Kovalenko S.P., Stoep N.V., Devilee P., Imyanitov E.N. Non-founder BRCA1 mutations in Russian breast cancer patients // *Cancer Lett.*, 2010, Vol. 298. - P. 258-263. Q1.
10. Sokolenko A.P., Iyevleva A.G., Mitiushkina N.V., Suspitsin E.N., Preobrazhenskaya E.V., Kuligina E.Sh., Voskresenskiy D.A., Lobeiko O.S., Krylova N.Yu., Gorodnova T.V., Buslov K.G., Bit-Sava E.M., Dolmatov G.D., Porhanova N.V., Polyakov I.S., Aбыsheva S.N., Katanugina A.S., Baholdin D.V., Yanus G.A., Togo A.V., Moiseyenko

- V.M., Maximov S.Ya., Semiglazov V.F., Imyanitov E.N. Hereditary breast-ovarian cancer syndrome in Russia // *Acta Naturae*. – 2010. – Vol.4(7). - P. 31-35.
11. Цыбакова Н.Ю., Соколенко А.П., Иевлева А.Г., Суспицын Е.Н., Имянитов Е.Н. Анализ встречаемости повторяющихся мутаций в генах BRCA1, CHEK2, NBS1, CFTR, PАН и CX26 у здоровых жительниц Санкт-Петербурга // *Medline.ru*. – 2011. - Т. 12. - С. 1329-1341.
  12. Russnes H.G., Kuligina E.S., Suspitsin E.N., Voskresenskiy D.A. Jordanova E.S., Cornelisse C.J., Borresen-Dale A.-L., Imyanitov E.N. Paired distribution of molecular subtypes in bilateral breast carcinomas // *Cancer Genetics*. – 2011. – Vol. 204. - P. 96-102.
  13. Suspitsin E., Sokolenko A., Voskresenskiy D., Ivantsov A., Shelehova K., Klimashevskiy V., Matsko D., Semiglazov V., Imyanitov E. Mixed epithelial/mesenchymal metaplastic carcinoma (carcinosarcoma) of the breast in BRCA1 carrier // *Breast Cancer*. – 2011. – Vol.18(2). – P. 137-140.
  14. Suspitsin E.N., Levchenko E.V., Moiseyenko F.V., Ivantsov A.O., Radzhabova S.A., Matsko D.E., Moiseyenko V.M., Imyanitov E.N. Rapid symptomatic improvement in gefitinib-treated patients with EGFR-mutated lung cancer: possible role of downregulation of inflammatory molecules? // *Onkologie*. – 2011. - Vol. 34 (10). - P. 559-560.
  15. Sokolenko A., Iyevleva A., Preobrazhenskaya E., Mitiushkina N., Aбыsheva S., Suspitsin E., Kuligina E., Gorodnova T., Pfeifer W., Togo A., Turkevich E., Ivantsov A., Voskresenskiy D., Dolmatov G., Bit-Sava E., Matsko D., Semiglazov V., Fichtner I., Larionov A., Kuznetsov S., Antoniou A., Imyanitov E. High prevalence and breast cancer predisposing role of the BLM c.1642 C>T (Q548X) mutation in Russia // *Int. J. Cancer*. – 2012. – Vol. 130(12). – P. 2867-2873. Q1.
  16. Belyaeva A.V., Yanus G.A., Suspitsin E.N., Zaitseva O.A., Yatsuk O.S., Moiseenko A.B., Gulyaev A.V., Imyanitov E.N. Age-related and clinicopathological features of colorectal cancer associated with K-ras gene status // *Adv. Gerontol*. – 2012. - Vol. 2. - P. 306-311.
  17. Янус Г.А., Корнилов А.В., Суспицын Е.Н., Зайцева О.А., Яцук О.С., Стрекалов Д.Л., Поляков И.С., Бреништер С.И., Правосудов И.В., Гуляев А.В., Семиглазов В.В., Имянитов Е.Н. Молекулярно-генетическая диагностика наследственного неполипозного рака толстой кишки // *Сибирский онкологический журнал*. – 2012. - № 2(50). - С. 29-38.
  18. Янус Г.А. Суспицын Е.Н., Дорофеева М.Ю., Имянитов Е.Н. Молекулярная диагностика туберозного склероза // *Педиатр*. – 2013. - Т. 4. - №1. - С. 3-8.
  19. Moiseyenko V., Volkov N., Suspitsin E., Yanus G., Iyevleva A., Kuligina E., Togo A., Kornilov A., Ivantsov A., Imyanitov E. Evidence for predictive role of BRCA1 and bTUBIII in gastric cancer // *Med. Oncol*. – 2013. – Vol. 30(2). –P. 545. Q1.
  20. Суспицын Е.Н., Имянитов Е.Н. Проблемы диагностики редких заболеваний // *Справочник заведующего КДЛ*. – 2013. - №6. - С. 29-38.
  21. 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. Q1.
  22. 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. Q1.
  23. Suspitsin E.N., Sokolenko A.P., Lyazina L.V., Preobrazhenskaya E.V., Lepenchuk A.Y., Imyanitov E.N. Exome sequencing of a family with Bardet-Biedl syndrome identifies the

- common Russian mutation c.1967\_1968delTAinsC in BBS7 // *Mol. Syndromol.* – 2015. - Vol. 6. - P. 96-98.
24. Sokolenko AP, Suspitsin EN, Kuligina ESh, Bizin IV, Frishman D, Imyanotov EN. Identification of novel hereditary cancer genes by whole exome sequencing // *Cancer Lett.* – 2015. - Vol. 369(2). - P. 274-288. Q1.
  25. Sokolenko A., Volkov N., Preobrazhenskaya E., Suspitsin E., Garifullina A., Ivantsov A., Togo A., Imyanotov E. Evidence for a pathogenic role of BRCA1 L1705P and W1837X germ-line mutations // *Mol. Biol. Rep.* – 2016. – Vol. 43(5). – P. 335-338.
  26. Suspitsin E.N., Imyanotov E.N. Bardet-Biedl Syndrome // *Mol. Syndromol.* – 2016. - Vol.7(2). - P. 62-71.
  27. Суспицын Е.Н., Тюрин В.И., Имянитов Е.Н., Соколенко А.П. Полноэкзомное секвенирование: принципы и диагностические возможности // *Педиатр.* – 2016. - Т. 7. - №4. - С. 142-146.
  28. Суспицын Е.Н., Соколенко А.П., Имянитов Е.Н. Полноэкзомное секвенирование в онкологии // *Вопросы онкологии.* – 2016. - Т. 62. - №6. - С. 713-718.
  29. 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.
  30. Сибгатулина Ф.И., Имянитов Е.Н., Суспицын Е.Н., Пятёркина О.Г., Вильданов И.Х. Первый генетически подтвержденный случай синдрома Блума в России // *Практическая медицина.* – 2016. - Т. 7(99). - С. 102-105.
  31. Suspitsin E.N., Sibgatullina F.I., Lyazina L.V., Imyanotov E.N. First Two Cases of Bloom Syndrome in Russia: Lack of Skin Manifestations in a BLM c.1642C>T (p.Q548X) Homozygote as a Likely Cause of Underdiagnosis // *Mol. Syndromol.* – 2017. - Vol. 8. - P. 103-106.
  32. Preobrazhenskaya E.V., Bizin I.V., Kuligina E.S., Shleykina A.Y., Suspitsin E.N., Zaytseva O.A., Anisimova E.I., Laptiev S.A., Gorodnova T.V., Belyaev A.M., Imyanotov E.N., Sokolenko A.P. Detection of BRCA1 gross rearrangements by droplet digital PCR // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2017. - Vol.165. - P. 765–770. Q1.
  33. Лязина Л.В., Бодюль Н.Н., Вохмянина Н.В., Ефимова А.Г., Серебрякова Е.А., Иващенко Т.Э., Глотов О.С., Глотов А.С., Романова О.В., Куранова М.Л., Василишина А.А., Суспицын Е.Н., Михайлов А.В., Сарана А.М., Щербак С.Г., Баранов В.С. Возможности оказания медицинской помощи в современных условиях на примере семьи с наследственной патологией. *Медицинская генетика.* – 2017. – Т. 16(10). – С. 51-54.
  34. Суспицын Е.Н., Янус Г.А., Дорофеева М.Ю., Имянитов Е.Н. Генетика туберозного склероза // Глава в книге. Дорофеева М.Ю. Туберозный склероз. Диагностика и лечение /М., Адаре, 2017 – 287 с. С. 37-45.
  35. Туркунова М.Е., Дитковская Л.В., Суспицын Е.Н., Тыртова Л.В., Желенина Л.А., Гусева М.Н. Неонатальный сахарный диабет в структуре IPЕХ-синдрома // *Педиатр.* – 2017. - Т. 8. - №2. - С. 99-104.
  36. Yanus G.A., Akharkina T.A., Ivantsov A.O., Preobrazhenskaya E.V., Aleksakhina S.N., Bizin I.V., Sokolenko A.P., Mitiushkina N.V., Kuligina E.S., Suspitsin E.N., et al. Spectrum of APC and MUTYH germ-line mutations in Russian patients with colorectal malignancies // *Clin. Genet.* – 2018. - Vol. 93(5). - P. 1015-1021. Q1.
  37. Kostik M.M., Suspitsin E.N., Guseva M.N., Levina A.S., Kazantseva A.Y., Sokolenko A.P., Imyanotov E.N. Multigene sequencing reveals heterogeneity of NLRP12-related autoinflammatory disorders // *Rheumatol. Int.* – 2018. - Vol. 38(5). - P. 887-893.
  38. Suspitsin E.N., Yanus G.A., Dorofeeva M.Y., Ledashcheva T.A., Nikitina N.V., Buyanova G.V., Saifullina E.V., Sokolenko A.P., Imyanotov E.N. Pattern of TSC1 and

- TSC2 germline mutations in Russian patients with tuberous sclerosis // *J. Hum. Genet.* – 2018. - Vol. 63(5). - P. 597-604.
39. Кондратенко И.В., Суспицын Е.Н., Вахлярская С.С., Бологов А.А., Имянитов Е.Н. Синдром Кабуки // *Вопросы гематологии и иммунопатологии в педиатрии.* – 2018. - Т.16. - №4. - С. 75-83.
  40. Суспицын Е.Н., Махова М.А., Имянитов Е.Н. Злокачественные новообразования, ассоциированные с наследственными иммунодефицитами // *Вопросы онкологии,* 2018 - Т. 64. - №1. - С. 7-14.
  41. Сулейманова А.М., Филин А.В., Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Метелин А.В., Феоктистова Е.В., Рошин В.Ю., Щербаков А.П., Терещенко Г.В., Земцова Л.В., Преображенская Е.В., Суспицын Е.Н., Варфоломеева С.Р. Описание клинического случая развития воспалительной миофибробластической опухоли печени у пациента раннего возраста // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* – 2018. – Т.17. – №3. – С. 93–102.
  42. Zheglo D, Brueckner LM, Sepman O, Wecht EM, Kuligina E, Suspitsin E, Imyanitov E, Savelyeva L. The FRA14B common fragile site maps to a region prone to somatic and germline rearrangements within the large GPHN gene. *Genes Chrom. Cancer.* – 2019. – Vol. 58(5). – P. 284-294. Q1.
  43. Yanus GA, Akhapkina TA, Whitehead AJ, Bizin IV, Iyevleva AG, Kuligina ES, Aleksakhina SN, Anisimova MO, Holmatov MM, Romanko AA, Zaitseva OA, Yatsuk OS, Zagorodnev KA, Matsneva MA, Koloskov AV, Togo AV, Suspitsin EN, Imyanitov EN. Exome-based search for recurrent disease-causing alleles in Russian population. *Eur. J. Med. Genet.* – 2019. Vol. 62(7). – P. 103656. Q1.
  44. Suspitsin E, Sokolenko A, Bizin I, Tumakova A, Guseva M, Sokolova N, Vakhlyarskaya S, Kondratenko I, Imyanitov E. ATM mutation spectrum in Russian children with ataxia-telangiectasia. *Eur. J. Med. Genet.* – 2020. – Vol. 63(1). – P.103630. Q1.
  45. Glotov OS, Serebryakova EA, Turkunova ME, Efimova OA, Glotov AS, Barbitoff YA, Nasykhova YA, Predeus AV, Polev DE, Fedyakov MA, Polyakova IV, Ivashchenko TE, Shved NY, Shabanova ES, Tiselko AV, Romanova OV, Sarana AM, Pendina AA, Scherbak SG, Musina EV, Petrovskaya-Kaminskaya AV, Lonishin LR, Ditkovskaya LV, Zhelenina LA, Tyrtova LV, Berseneva OS, Skitchenko RK, Suspitsin EN, Bashnina EB, Baranov VS. Whole-exome sequencing in Russian children with non-type 1 diabetes mellitus reveals a wide spectrum of genetic variants in MODY-related and unrelated genes. *Mol. Med. Rep.* - 2019. - Vol. 20(6). – P. 4905-4914.
  46. Yanus GA, Akhapkina TA, Iyevleva AG, Kornilov AV, Suspitsin EN, Kuligina ES, Ivantsov AO, Aleksakhina SN, Sokolova TN, Sokolenko AP, Togo AV, Imyanitov EN. The spectrum of Lynch syndrome-associated germ-line mutations in Russia. *Eur. J. Med. Genet.* – 2020. Vol. 63(3)/ - P. 103753. Q1.
  47. Kuligina ES, Sokolenko AP, Bizin IV, Romanko AA, Zagorodnev KA, Anisimova MO, Krylova DD, Anisimova EI, Mantseva MA, Varma AK, Hasan SK, Ni VI, Koloskov AV, Suspitsin EN, Venina AR, Aleksakhina SN, Sokolova TN, Milanović AM, Schürmann P, Prokofyeva DS, Bermisheva MA, Khusnutdinova EK, Bogdanova N, Dörk T, Imyanitov EN. Exome sequencing study of Russian breast cancer patients suggests a predisposing role for USP39. *Breast Cancer Res. Treat.* – 2020. – Vol. 179(3). – P. 731-742. Q1.
  48. Suspitsin EN, Guseva MN, Kostik MM, Sokolenko AP, Skripchenko NV, Levina AS, Goleva OV, Dubko MF, Tumakova AV, Makhova MA, Lyazina LV, Bizin IV, Sokolova NE, Gabrusskaya TV, Ditkovskaya LV, Kozlova OP, Vahliarskaya SS, Kondratenko IV, Imyanitov EN. Next generation sequencing analysis of consecutive Russian patients with clinical suspicion of inborn errors of immunity. *Clin. Genet.* – 2020. – Vol. 98(3). – P. 231-239. Q1.
  49. Sokolova TN, Breder VV, Shumskaya IS, Suspitsin EN, Aleksakhina SN, Yanus GA, Tiurin VI, Ivantsov AO, Vona B, Raskin GA, Gamajunov SV, Imyanitov EN. Revisiting



- multiple erroneous genetic testing results and clinical misinterpretations in a patient with Li-Fraumeni syndrome: lessons for translational medicine. *Hered. Cancer Clin. Pract.* 2021. - Vol. 9(1):2.
50. Kuligina, E.S., Romanko A.A., Suspitsin E.N., Tumakova A.V., Martianov A.S., Bizin I.V., Gorgul J., Yanus G.A., Kashyap A., Cybulski C., Jakubowska A., Lubiński J., Imyanitov, E.N. Analysis of germline variants in the immune response-related genes in BRCA1 mutation carriers: possible modifying effect on age-dependent BRCA1 penetrance. *Ann. Oncol.* – 2021. - Vol. 32. - Suppl 5. Q1.
  51. Васильев А.Е., Янус Г.А., Суспицын Е.Н., Ивлева А.Г., Соколова Т.Н., Бизин И.В., Соколенко А.П., Преображенская Е.В., Ни В.И., Лайдус Т.А., Чуйнышена С.А., Горгуль Ю.А., Алексахина С.Н., Михетько А.А., Имянитов Е.Н. Случай рака молочной железы у носительницы патогенной мутации в гене PMS2. Вопросы онкологии. 2021. Т. 67. № 4. С. 579-583.
  52. Orlov IE, Laidus TA, Tumakova AV, Yanus GA, Iyevleva AG, Sokolenko AP, Bizin IV, Imyanitov EN, Suspitsin EN. Identification of recurrent pathogenic alleles using exome sequencing data: Proof-of-concept study of Russian subjects. *Eur. J. Med. Genet.* – 2022. – Vol. 65(2). - P. 104426. Q1.

Представленные соискателем сведения об опубликованных им работах достоверны, отражают в полном объеме результаты диссертационного исследования, соответствуют требованиям к публикации основных научных результатов диссертации, соответствуют требованиям Положения ВАК о порядке присуждения ученых степеней.

#### Заключение

Диссертация Суспицына Евгения Николаевича «Молекулярная диагностика наследственных заболеваний, ассоциированных с повышенным риском возникновения опухолей» рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия, 1.5.7. – Генетика.

Заключение принято на совместном заседании научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, научной лаборатории морфологии опухолей, научной лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Присутствовало на заседании 18 чел.

Результаты голосования: «за» – 18 чел., «против» – нет, «воздержалось» – нет.

Протокол №13 от «26» августа 2022 г.

Д.м.н.,  
учёный секретарь ФГБУ  
«НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»  
Минздрава России

*А.О. Иванцов*, А.О. Иванцов