



Минобрнауки России

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»  
(ФГБНУ «МГНЦ»)

Москворечье ул., 1, Москва, 115522

Тел. (499) 612-86-07, факс (499) 324-07-02, www.med-gen.ru, e-mail: mgnc@med-gen.ru  
ОКПО 01897311, ОГРН 1027739609480, ИНН/КПП 7724181700/772401001

29. 08. 2023

№ 01-14/617

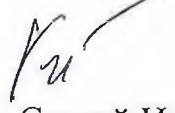
На № \_\_\_\_\_

от \_\_\_\_\_

**УТВЕРЖДАЮ**

Директор Федерального государственного  
бюджетного научного учреждения  
«Медико-генетический центр имени  
академика Н.П. Бочкова»,  
доктор медицинских наук, академик РАН



  
Куцев Сергей Иванович

## **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

на диссертационную работу соискателя Валовой Яны Валерьевны на тему:  
«Исследование молекулярно-генетических основ наследственного и  
спорадического рака яичников», представленной к официальной защите на  
соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности  
1.5.7. – Генетика (биологические науки).

### **Актуальность темы диссертационной работы**

Среди новообразований женских половых органов рак яичников (РЯ) является наиболее сложной формой онкопатологии, этиология и патогенез которой окончательно не изучены. Отсутствие патогномоничных начальных симптомов и агрессивное клиническое течение делают данное заболевание наиболее частой причиной смерти среди пациенток со злокачественными опухолями репродуктивной системы. Несмотря на многочисленные исследования, лишь часть случаев возникновения РЯ имеют четко установленную этиологию, чаще всего связанную с известными, ассоциированными с раком синдромами и/или наличием мутаций в определенных генах. В связи с вышеизложенным, все большую актуальность приобретает более глубокое понимание механизмов и наследственной основы канцерогенеза яичников.

Таким образом, диссертационная работы Валовой Я.В., посвященная исследованию генетической предрасположенности к наследственным и

спорадическим формам рака яичников, является актуальным и практически значимым исследованием.

### **Теоретическая и научно-практическая значимость исследования**

Результаты диссертационного исследования имеют научно-практическую ценность для биологической науки и онкогенетики. Полученные соискателем данные расширяют знания о генетической предрасположенности к возникновению РЯ, а также могут быть полезны для разработки новых подходов ранней диагностики, прогнозирования тяжести течения патологии и персонализации лечения пациенток с исследуемым заболеванием.

### **Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В работе Валовой Я.В. в результате проведенного таргетного секвенирования пациенток с наследственными формами РЯ обнаружены 11 патогенных/вероятно патогенных генетических вариантов и 13 вариантов, клиническое значение которых ещё предстоит установить. Установлено, что мутации в гене *BRCA1* выступают в качестве основного фактора в развитии РЯ у женщин из Республики Башкортостан. Проведена оценка частоты гетерозиготного носительства редких аллелей ряда вероятно патогенных вариантов и вариантов неясной клинической значимости, выявленных по результатам таргетного секвенирования, среди больных РЯ и здоровых доноров из Республики Башкортостан. В результате проведенных ассоциативных исследований установлены этноспецифичные маркеры развития РЯ у индивидов русской и татарской этнической принадлежности. Кроме того, в диссертационной работе Валовой Я.В. впервые разработаны предсказательные модели риска развития РЯ на основе изученных полиморфных локусов с использованием алгоритмов машинного обучения, обладающие средней прогностической ценностью. Полученные соискателем данные расширяют фундаментальные знания о патогенезе РЯ и определяют новые стратегии исследования.

### **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов, практических рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В диссертационном исследовании Валовой Я.В. проведен комплексный анализ молекулярно-генетических основ рака яичников, выполненный на репрезентативных выборках с использованием современных методов молекулярно-генетического и биоинформатического анализа. Степень достоверности и воспроизводимости полученных результатов не вызывает сомнения.

### **Структура и содержание диссертационной работы**

Диссертационная работа Валовой Я.В. построена по традиционному плану и состоит из введения, 3 глав (обзора литературы, описания материалов и методов, результатов исследования и их обсуждения), заключения и выводов, библиографического списка и приложений. Список литературы включает 427 работ зарубежных и отечественных авторов. Работа изложена на 260 страницах машинописного текста, содержит 36 рисунков, 41 таблицу и 4 приложения.

Во **«Введении»** автор обосновывает актуальность выбранной темы, научную новизну и практическую значимость, последовательно формулирует цель и задачи исследования, приводит положения, выносимые на защиту.

В главе **«Обзор литературы»** автором достаточно подробно и емко изложены современные представления об этиологии и патогенезе исследуемого заболевания. Основная часть обзора посвящена описанию генетических факторов риска развития РЯ, где рассмотрена роль генов, вовлеченных в поддержание стабильности генома, в патогенезе заболевания. Изучив большой объем отечественной и зарубежной литературы, автору удалось достаточно полно отразить современное состояние проблемы, при этом отметив необходимость проведения дальнейших исследований в данном направлении.

В главе **«Материалы и методы»** дана подробная характеристика анализируемой выборки и использованных в работе экспериментальных методов исследования. Работа проведена на современном оборудовании с использованием соответствующих задачам молекулярно-генетических методов, таких как полимеразная цепная реакция (ПЦР), анализ кривых плавления с высокой разрешающей способностью (HRM), NGS, секвенирование по Сэнгеру и др. Обработка полученных данных проведена с использованием современных методов биоинформатического и статистического анализов. В конце главы автором представлена схема дизайна эксперимента, иллюстрирующая основные направления исследования.

В 3 главе описаны результаты выполненной работы и проведено сравнение собственных данных с данными зарубежных и отечественных авторов. В первом разделе описаны результаты проведенного таргетного высокопроизводительного параллельного секвенирования 48 образцов ДНК пациенток с клиническими признаками наследственного РЯ, идентифицированы функционально значимые варианты нуклеотидной последовательности и дана характеристика пациенток с выявленными изменениями. Во втором разделе автор приводит результаты скрининга отобранных генетических вариантов на расширенной выборке больных РЯ и здоровых женщин из Республики Башкортостан. Третий раздел посвящен оценке показателей выживаемости и клинико-морфологических особенностей течения заболевания у пациенток с выявленными мутациями и без них. В рамках ассоциативных исследований изучены частоты аллелей и генотипов генетических вариантов потенциальных генов-кандидатов РЯ, отобранных по результатам международных исследований, а также полиморфных вариантов генов, участвующих в репарации ДНК, и дана оценка риска развития РЯ у женщин из Республики Башкортостан. Логическим завершением результатов исследования является построение прогностических моделей риска развития заболевания на основе изученных полиморфных локусов с использованием алгоритмов машинного обучения.

В **«Заключении»** подведен общий итог выполненной работы и сформулированы общие результаты и закономерности полученных данных.

**«Выводы»** полностью соответствуют поставленным задачам и отражают результаты исследования.

## **Внедрение основных результатов исследования и конкретные рекомендации по дальнейшему использованию диссертационной работы**

Результаты диссертационной работы Валовой Я.В. востребованы в области медицинской генетики и могут служить основой методических рекомендаций и пособий, разработанных для решения вопросов наследственной предрасположенности к развитию РЯ.

## **Полнота изложения результатов диссертации в опубликованных работах**

По результатам диссертации было опубликовано 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК МОН РФ, в том числе 3 статьи в журналах, индексируемых в международных базах Web of science и Scopus. Промежуточные результаты работы были представлены на многочисленных конференциях и конгрессах в виде тезисов, стендовых и устных докладов.

## **Замечания и вопросы по диссертационной работе**

В ходе анализа диссертационной работы возникли следующие вопросы и замечания:

1. Почему для поиска ассоциации с риском развития РЯ были выбраны 10 генетических вариантов - rs117230607 в гене ATP23, rs144292904 в гене ADPRH, rs147006695 в гене PON3, rs17850034 в гене USP45, rs17879749 в гене MMP1, rs36007488 в гене TBRG4, rs61757718 в гене PIK3C2G, rs763243801 в гене RGS20, rs73052628 в гене NRIP2, rs201755391 в гене PARP14? Они отсутствуют в обзоре литературы и впервые появляются только в главе Материалы и методы.
2. Вариант с.429G>A в гене NBN, заявленный в Выводе №2 как ранее не описанный, с 2019 года встречается в базах данных: rs1812023981.
3. Варианты, названные впервые выявленными в разделе Научная новизна, присутствуют в базах данных: BRCA2 с.3968A>G, rs1593901051 описан в 2021 году, NBN с.515T>C, rs1554566701 описан в 2019 году, BARD1 с.1967\_1969dup, RCV001364374.7, описан в 2022 году.

В целом диссертационная работа является законченным научно-квалифицированным трудом, выполненным на актуальную тему, и заслуживает положительной оценки.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Валовой Яны Валерьевны «Исследование молекулярно-генетических основ наследственного и sporадического рака яичников», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7 Генетика (биологические науки), является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи и ценные научно-практические сведения, имеющие важное значение для медицинской генетики и онкогенетики.

По своей актуальности, новизне, объему выполненных исследований, научной и практической ценности выводов представленная диссертация полностью соответствует требованиям п.9-11, 13,14, установленным «Положением



о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09. 2013 г., предъявляемых к кандидатским диссертациям, а ее автор Валова Яна Валерьевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. Генетика (биологические науки).

Отзыв на диссертационную работу соискателя Валовой Яны Валерьевны обсужден и одобрен на заседании межлабораторного семинара Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический центр имени академика Н.П. Бочкова», протокол № 8 от 26 июля 2023 года.

Заведующий лабораторией эпигенетики  
ФГБНУ «Медико-генетический научный  
центр имени академика Н.П. Бочкова»,  
доктор биологических наук по специальности  
03.02.07 – Генетика, доцент  
Стрельников Владимир Викторович



Подпись Стрельникова В.В. заверяю.

Учёный секретарь Федерального  
государственного бюджетного научного  
учреждения «Медико-генетический научный  
центр имени академика Н.П. Бочкова»,  
кандидат медицинских наук  
Воронина Екатерина Сергеевна



«29» августа 2023 г.

Адрес:  
115522, Москва, ул. Москворечье, 1  
e-mail: [mgnc@med-gen.ru](mailto:mgnc@med-gen.ru)  
тел. +7 (499) 612-86-07