

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Тобоевой Маргариты Хетаговны на тему: «**Диагностика и лечение *MutYH*-ассоциированного полипоза**», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.9– хирургия, 1.5.7 — генетика.

*MutYH*-ассоциированный полипоз (МАП) – это наследственный синдром, который характеризуется развитием множественных полипов в толстой кишке с высоким риском (до 80%) возникновения колоректального рака на их фоне при несвоевременном выполнении хирургического вмешательства. Частота, спектр и характер наследования мутаций гена *MutYH* в Российской популяции практически не изучены. Не определен период озлакоствления полипов, что очень важно для определения тактики хирургического вмешательства в плане оценки возможности выполнения органосохранного лечения. Нет четких критериев для своевременной диагностики, мониторинга и лечения данной категории пациентов. Кроме того, в отечественной литературе практически отсутствуют публикации, посвященные клинико-генетической картине МАП.

Работа Тобоевой М.Х. посвящена разработке алгоритма диагностики, мониторинга и лечения редкого наследственного синдрома - *MutYH*-ассоциированного полипоза (МАП). В Российской Федерации впервые было проведено исследование, направленное на изучение и выявление клинических и генетических особенностей *MutYH*-ассоциированного полипоза в российской популяции пациентов.

В работе подробно образом проанализированы клинические особенности заболевания (возраст диагностики, количество полипов, патоморфологические характеристики, особенности колоректального рака на фоне МАП). Так же проведен систематический обзор и метаанализ данных литературы о хирургическом лечении *MutYH*-ассоциированного полипоза.

Исследование основано на изучении клинической картины, семейного анамнеза и генетического профиля 24 пациентов с диагнозом *MutYH*-ассоциированного полипоза. МАП – это редкий наследственный синдром и для того, чтобы провести корректное исследования автором проведена большая работа по набору пациентов. Еще на подготовительном этапе необходимо было отобрать пациентов с наследственными синдромами, среди них провести негативную селекцию на предмет мутаций наиболее распространенной формы наследственных синдромов с мутацией гена APC и только после этого в группе APC-негативных пациентов найти больных *MutYH*-ассоциированный полипоз. Исходя из этого, группа больных МАП из 24 пациентов представляется достаточно представительной и результаты их исследования корректными и обоснованными.

Особое внимание уделялось семейному анамнезу пациентов. Было выявлено, что у 15 (62,5%) пациентов прослеживался отягощенный наследственный анамнез. Из них в 9 семьях прослеживался аутосомно-доминантный тип наследования в 2 и более поколениях, в остальных 6 семьях наблюдался аутосомно-рецессивный, тип наследования. Кроме того, из 11 семей проспективной группы было обследовано 8, при этом у 10 родственников были выявлены моноаллельные мутации, у 2 родственников – биаллельные мутации в гене *MutYH*. Это очень важный результат, поскольку считалось, что для МАП наиболее характерен аутосомно-рецессивный тип наследования. Высокая частота мутаций гена *MutYH* в Российской популяции с доминантным типом наследования имеет также важное значение в генетическом консультировании и определяет необходимость обследования ближайших родственников пациента.

По результатам проведенного молекулярно-генетического исследования, отмечено, что частота 2 миссенс-мутаций (р.G382D и р.Y165C), которые встречаются у европейцев и североамериканцев примерно в 80% случаев в выборке российских пациентов была значительно ниже – 28% и 17%, соответственно. Также важной особенностью

обследованных больных является высокая встречаемость 2 других известных ранее миссенс-мутаций: р.G169D и р.R231H, которые встретились в 15% и 13% случаев, соответственно. Эти данные указывают на высокую вероятность эффекта основателя этих 2 мутаций в России. Кроме того, впервые в мире описаны 2 новых варианта: миссенс-мутация р.R293P, а также делеция с.903delA. Кроме этого, в работе тщательно проведен анализ таких клинических характеристик, как полипы толстой кишки (количество, локализация, морфологические характеристики), синхронный и метакронный рак толстой кишки на фоне МАП, внекишечные проявления заболевания, а также клиническая картина у пациентов с моноаллельными мутациями в гене *MutYH*.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам, материалам исследования и обоснованы. Достоверность и обоснованность научной работы определяется достаточной выборкой пациентов, адекватными задачами исследования и выбором клинико-лабораторных и инструментальных методик. Используемые современные методы статистической обработки позволяют оценить достоверность полученных результатов.

Автореферат диссертации Тобоевой М.Х. написан по традиционной схеме и полностью отражает все этапы проведенной работы. В автореферате отражены актуальность избранной темы, корректно формулируется цель и задачи исследования, характеризуется научная и практическая значимость работы. Замечаний по автореферату нет.

Таким образом, диссертационная работа Тобоевой М.Х. на тему: «Диагностика и лечение *MutYH*-ассоциированного полипоза», соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. N 842 (в редакциях Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. N 335, от 01.10.2018 N 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а Тобоева Маргарита Хетаговна заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.9– хирургия, 1.5.7 — генетика.

Согласен на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных.

Доктор биологических наук,  
заведующий лабораторией онковирусологии  
ФГБНУ «Томский национальный  
исследовательский  
медицинский центр Российской  
академии наук»

Литвяков Николай Васильевич

«30» августа 2021г

Подпись д.б.н. Литвякова Н.В. «заверяю»  
Начальник отдела кадров



Е.Л. Подчуфарова

«30» августа 2021г

Адрес организации:  
634009. г. Томск, пер. Кооперативный 5.  
тел. канцелярия: 8 (3822) 51-33-06, 8 (3822) 46-95-66  
факс: 8 (3822) 28-26-76  
e-mail: center@tnimc.ru  
сайт: www.tnimc.ru