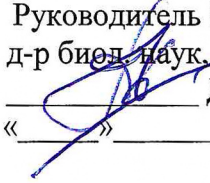


Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТОМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ (НИ ТГУ)
Биологический институт
Кафедра генетики и клеточной биологии

ДОПУСТИТЬ К ПРЕДСТАВЛЕНИЮ ГЭК

Руководитель ООП

д-р биол. наук, профессор

 Д.С. Воробьев

« 8 » _____ 2023 г.

НАУЧНЫЙ ДОКЛАД

об основных результатах подготовленной научно – квалификационной работы
(диссертации)

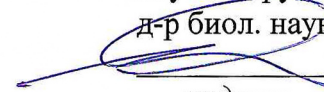
**МУТАЦИОННЫЙ ЛАНДШАФТ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО С ВЫСОКИМ
РИСКОМ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ И РЕЦИДИВИРОВАНИЯ**

по основной образовательной программе подготовки научно-педагогических кадров в
аспирантуре
направление подготовки 06.06.01 – Биологические науки

Щеголева Анастасия Алексеевна

Научные руководители

д-р биол. наук, профессор

 В.Н. Стегний

подпись

« 8 » июня 2023 г.

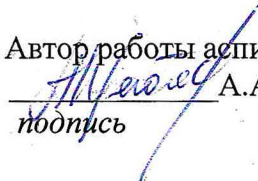
д-р биол. наук

 Е.В. Денисов

подпись

« 8 » июня 2023 г.

Автор работы аспирант

 А.А. Щеголева

подпись

Томск 2023

Директору Биологического института НИ ТГУ

Д.С. Воробьеву

от профессора кафедры
генетики и клеточной биологии

В.Н. Стегния

 ДИРЕКТОР БИ
Воробьев Д.С.

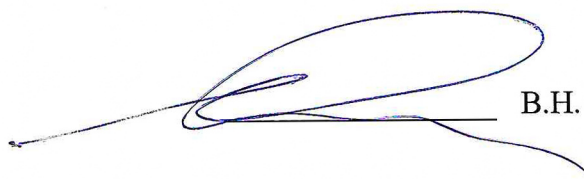
СЛУЖЕБНАЯ ЗАПИСКА

Уважаемый Данил Сергеевич!

Выпускная научно-квалификационная работа (научный доклад) аспиранта 4 курса направления «060601-Биологические науки» Щеголевой Анастасии Алексеевны, выполненная под моим руководством, содержит неопубликованные данные, в том числе имеют результаты интеллектуальной деятельности.

В соответствии с п.3.2. п.3.4. «Регламента размещения текста научного доклада об основных результатах подготовленной научно-квалификационной работы (диссертации) аспиранта в электронной библиотеке Научной библиотеки ТГУ», прошу разрешить размещение Научного доклада с изъятием раздела «Основные результаты» и «Выводы».

Руководитель ВКР, д-р биол. наук,
профессор кафедры генетики
и клеточной биологии БИ НИ ТГУ

 В.Н. Стегний

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет» на материально-технической базе лаборатории биологии опухолевой прогрессии Научно-исследовательского института онкологии Томского национального медицинского исследовательского центра Российской академии наук.

Научные руководители:

доктор биологических наук, профессор

Стегний Владимир Николаевич

доктор биологических наук

Денисов Евгений Владимирович

Рецензент:

кандидат биологических наук

Артемов Глеб Николаевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Рак легкого (РЛ) занимает лидирующую позицию в структуре онкологической заболеваемости и смертности во всем мире [Cheng et al., 2016]. В 80% случаев рак легкого представлен немелкоклеточными формами, среди которых наиболее распространенными являются плоскоклеточный рак легкого (ПРЛ) и аденокарцинома (АК) [Tang et al., 2017]. Несмотря на последние достижения в области молекулярной диагностики и терапии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), 5-летняя выживаемость больных не превышает 50% [Herbst et al., 2018]. Такая удручающая статистика в первую очередь связана с высокой частотой рецидивирования и метастазирования НМРЛ [Herbst et al., 2018]. Поэтому крайне важным и актуальным является поиск способов предсказания вероятности и предотвращения метастазирования и рецидивирования НМРЛ.

На настоящий момент описан ряд генов, некодирующих РНК и белков, нарушения или уровень экспрессии и метилирования которых могут быть использованы для оценки риска метастазирования и рецидивирования НМРЛ. Несмотря на большое количество исследований, предложенные маркеры и разработанные прогностические сигнатуры применимы в основном для АК легкого и гораздо реже для ПРЛ. Более того, они имеют ряд существенных ограничений, таких как недостаточная прогностическая эффективность, экономическая и методическая трудоемкость анализа.

Известно, что морфологические изменения бронхиального эпителия, развивающиеся на фоне хронического воспаления, предшествуют формированию НМРЛ [G-Andre Banat, et al., 2015; Kadara et al., 2016]. Предполагается, что предопухолевый процесс при ПРЛ включает в себя следующие последовательные изменения эпителия бронхов: базальноклеточная гиперплазия (БКГ), плоскоклеточная метаплазия (ПМ), дисплазия I-III степеней и карцинома *in situ* [Kadara et al., 2016]. Междисциплинарным научным коллективом НИИ онкологии Томского НИМЦ проведены исследования, позволившие обнаружить ассоциацию между предопухолевыми изменениями эпителия мелких бронхов и прогрессией НМРЛ. Так рецидивы чаще всего обнаруживались у больных НМРЛ с сочетанием БКГ и ПМ в эпителии бронхов [Pankova et al., 2016]. Гематогенное метастазирование было ассоциировано с наличием изолированной БКГ [Pankova et al., 2021]. Гематогенные метастазы и рецидивы обнаруживались крайне редко у больных НМРЛ без соответствующих морфологических изменений в слизистой оболочке бронхов в отдалении от опухолевого очага [Pankova et al., 2016].

На основании данных о различных сочетаниях морфологических изменений в эпителии бронхов и их клинической значимости были предложены модели, отражающие вероятность рецидивирования или метастазирования НМРЛ:

1. Изолированная БКГ (не сочетающаяся с другими типами изменений) – высокая вероятность гематогенного метастазирования.
2. БКГ, сочетающаяся с ПМ – высокая вероятность рецидивирования.
3. Отсутствие морфологических изменений – низкая вероятность метастазирования и рецидивирования.

В настоящее время механизмы, лежащие в основе ассоциации разных вариантов предопухолевых изменений в эпителии бронхов с риском прогрессии НМРЛ, не известны. Потенциальными причинами такого феномена могут быть определенные патогенетически важные генотипические характеристики больных НМРЛ, особенности развития иммуно-воспалительных реакций, определяющих в существенной мере условия для прогрессии опухоли, и мутационный ландшафт опухолей.

Мутационный ландшафт НМРЛ охарактеризован в достаточной мере, и идентифицированы гены-драйверы, мутации в которых ассоциированы с канцерогенезом в бронхолегочном эпителии. При аденокарциноме в роли таких драйверов выступают мутации в генах *KRAS* (частота ~ 25%) и *EGFR* (17%). Помимо них к драйверам относят транслокации генов *ALK*, *ROS1* и *RET*, точковые мутации гена *BRAF* (1-3%), амплификации генов *HER2* и *MET* и др. [Hirsh et al., 2016]. При ПРЛ драйверами канцерогенеза являются амплификации генов *PI3KCA* (33%) и *FGFR1* (22%). Реже встречаются амплификация гена *MET*, мутации в генах *DDR2* и *BRAF* и др. [Bubendorf et al., 2017].

Анализ соматических мутаций в гене *EGFR* (19-21 экзоны), транслокаций генов *ALK* и *ROS1* и мутации *BRAF* V600E в настоящее время широко используется в клинической практике для назначения таргетной терапии больным с аденокарциномой лёгкого. Такое молекулярно-генетическое тестирование может быть оправдано и в случаях ПРЛ, а также при затруднении в определении гистологического подтипа у некурящих молодых больных (<50 лет) [Практические рекомендации RUSSCO, 2022].

Результаты исследований указывают на то, что мутационный ландшафт локализованного и метастатического НМРЛ различен. Так, у пациентов с метастатической аденокарциномой чаще обнаруживаются мутации в гене *EGFR* и транслокации гена *ALK*, и реже встречаются мутации гена *NF1*, приводящие к трансляции укороченных (truncating) форм соответствующего белка [Skoulidis, Heymach, 2019]. Помимо этого доказана ассоциация некоторых генетических нарушений с метастазированием и рецидивированием НМРЛ. Известно, что транслокация *ALK*, а также драйверные мутации в генах *EGFR* и *KRAS* в значительной степени снижают безрецидивную и безметастатическую выживаемость больных НМРЛ [Chaft et al., 2018]. Нарушения в гене *ALK* чаще обнаруживаются при метастазировании в перикард, а одновременное наличие изменений *ALK* и *EGFR* – у больных с метастазами в печень [Doebele

et al., 2012]. Мутация L858R гена *EGFR* ассоциирована с частым отдаленным метастазированием [Na et al., 2012], преимущественно в головной мозг [Mizuno et al., 2016]. Высокая частота рецидивов ассоциирована с миссенс-мутациями в экзонах 18 и 21, а также Del Ex19 гена *EGFR* [Hayashi et al., 2012], а также с нарушениями в генах *CDKN2A*, *FAS*, *SUFU* и *SMARCA4* [Cheuk et al., 2018]. У больных АК риск рецидивов выше при наличии амплификации гена *ERBB2* и делеции хромосомного региона 4q34.3 [Han et al., 2019].

Таким образом, проблема прогнозирования и предотвращения риска прогрессии НМРЛ стоит чрезвычайно остро. Несмотря на большое количество работ, ни один из предложенных маркеров и панелей/сигнатур не одобрен для клинического применения. В этом плане ассоциация предопухолевых изменений эпителия бронхов с вероятностью прогрессии НМРЛ и предложенные на её основе модели высокого риска отдаленного метастазирования и рецидивирования являются эффективным инструментом для поиска новых прогностических маркеров данного заболевания.

Объект исследования. Больные немелкоклеточным раком легкого.

Предмет исследования. Генетические нарушения при НМРЛ с высоким и низким риском гематогенного метастазирования и рецидивирования.

Цель исследования: идентифицировать генетические нарушения при НМРЛ, ассоциированные с высоким риском гематогенного метастазирования и рецидивирования.

Задачи:

1. Оценить тип и частоту генетических нарушений при НМРЛ с высоким риском гематогенного метастазирования.
2. Оценить тип и частоту генетических нарушений при НМРЛ с высоким риском рецидивирования.
3. Выделить и охарактеризовать в функциональном плане гены, соматические нарушения которых представлены в НМРЛ с высоким риском гематогенного метастазирования и рецидивирования.
4. Выявить различия в мутационном ландшафте плоскоклеточного рака и аденокарциномы легкого.
5. Определить мутационные сигнатуры, ассоциированные с риском гематогенного метастазирования и рецидивирования НМРЛ.
6. Выполнить анализ функциональной значимости генетических нарушений, ассоциированных с высоким риском гематогенного метастазирования и рецидивирования НМРЛ, в условиях *in vitro*.

Научная новизна. Впервые будут определены соматические генетические нарушения, а также ассоциированные биологические процессы и сигнальные пути, у больных НМРЛ, с высоким риском гематогенного метастазирования и рецидивирования.

Положения, выносимые на защиту:

1. Для больных НМРЛ с высоким риском гематогенного метастазирования характерны соматические нарушения в генах, вовлеченных в регуляцию межклеточной адгезии, продукции и ответа на цитокины, транспорта везикул, дифференцировки и пролиферации иммунных клеток, агрегации тромбоцитов, регуляции клеточного цикла и организации внеклеточного матрикса.
2. Для больных НМРЛ с высоким риском рецидивирования характерны соматические нарушения в генах, вовлеченных в формирование микротрубочек и актиновых филаментов, регуляцию образования клеточных протрузий, изменение клеточной полярности, формирование сосудов и репарацию ДНК.
3. Высоким риск гематогенного метастазирования НМРЛ ассоциирован с мутационными сигнатурами, связанными с активностью цитидиндезаминаз семейства AID/APOBEC (SBS2, SBS13), нарушением репарации (SBS6 и SBS36), химиотерапией препаратами платины (SBS35) и неизвестной этиологии (SBS23, SBS25).

Теоретическая и практическая значимость. Результаты исследования предоставят информацию о соматических генетических нарушениях, вовлеченных в отдаленное метастазирование и рецидивирование НМРЛ, и послужат основой для разработки прогностической панели риска прогрессирования данного заболевания.

Степень достоверности результатов. Достоверность полученных в ходе исследования результатов обеспечивается достаточным количеством набранного материала, объемом выборок, применением высокоинформативных методик, использованием современного оборудования и выбором подходящих методов биоинформатической обработки данных.

Личный вклад автора. Анализ научной литературы, формулировка цели и задач, планирование этапов исследования проводилась совместно с научным руководителем. Автором самостоятельно были выполнены все экспериментальные исследования, проведен анализ и обобщение полученных данных, сформулированы положения и выводы, а также написан текст научного доклада.

Апробация. Результаты, полученные в процессе выполнения исследовательской работы, были доложены и обсуждены на Школе конференции «Генетические технологии в фундаментальных и прикладных исследованиях» (Москва, декабрь 2019); XXVIII Всероссийской конференции молодых учёных с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины» (Санкт-Петербург, март 2021); XVIII международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Перспективы развития фундаментальных наук» (Томск, апрель 2021); VII-VIII научно-практической конференции молодых ученых OpenBio (Новосибирск, сентябрь 2021-2022); VI Всероссийской конференции по молекулярной онкологии (Москва, декабрь 2021); III Всероссийской конференции «Высокопроизводительное секвенирование в геномике» (Новосибирск, июнь 2022); 13-ой Международной мультиконференции «Биоинформатика Геномной Регуляции и Структурной/Системной Биологии» (BGRS/SB-2022) (Новосибирск, июль 2022); 11-ой Всероссийской научно-практической конференции центров геномных исследований мирового уровня «Геномное секвенирование и редактирование» (Москва, май 2022).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 18 работ. Из них 14 – в материалах международных и российских конференций, 4 научные статьи в журналах, входящих в международные наукометрические реферативные базы данных Scopus и Web of Science (Q1). Также получено 1 свидетельство о регистрации базы данных.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках проекта РНФ № 20-75-10060 "Генетические детерминанты риска метастазирования немелкоклеточного рака легкого" и фундаментального научного исследования НИИ онкологии Томского НИМЦ на тему "Молекулярная природа метастатического каскада злокачественных новообразований".

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалы исследования

В настоящем исследовании использовались свежие образцы опухолевой ткани и периферической крови, полученные от больных НМРЛ (n=94). Основные клиничко-патологические параметры заболевания получены из канцер-регистра НИИ онкологии Томского НИМЦ. Для больных из регионов получены сведения по выживаемости и прогрессировании из областных диспансеров. В группу вошли пациенты мужского и женского пола старше 18 лет с гистологическим типом плоскоклеточный рак и аденокарцинома, с центральной или периферической локализацией опухоли, стадией I-III, размером опухоли T1-4,

с высокой, умеренной и низкой степенью дифференцировки, получавшие неoadъювантную химиотерапию (НАХТ) и без неё. Забор крови осуществлялся в пробирки-вакутейнеры с ЭДТА, образцы помещались в биобанк и хранились при температуре -20°C до этапа выделения ДНК. В ходе оперативного вмешательства получали образцы опухолевой ткани в отдалении от первичной опухоли. Опухолевые образцы помещались в биобанк и хранились при -80°C до этапа выделения ДНК.

Методы исследования

Морфологическое исследование эпителия мелких бронхов у больных НМРЛ

Для оценки вариантов морфологических изменений бронхиального эпителия у больных НМРЛ были исследованы фрагменты ткани удаленного легкого на расстоянии 3-5 см от первичного опухолевого очага. Микропрепараты окрашивали растворами гематоксилина и эозина по стандартному протоколу. Морфологическое исследование проводили с помощью светового микроскопа Axio Scope A1 (Carl Zeiss, Германия). В ходе морфологического исследования у больных НМРЛ были выявлены следующие типы изменений бронхиального эпителия: изолированная базальноклеточная гиперплазия (БКГ) и плоскоклеточная метаплазия (ПМ) (рисунок 1). В дальнейшее исследование были включены пациенты для полноэкзомного секвенирования: только с наличием изолированной БКГ ($n=60$, высокий риск гематогенного метастазирования), с наличием сочетания БКГ и ПМ ($n=24$, высокий риск рецидивирования), и больные с отсутствием морфологических изменений ($n=10$, низкий риск прогрессирования).

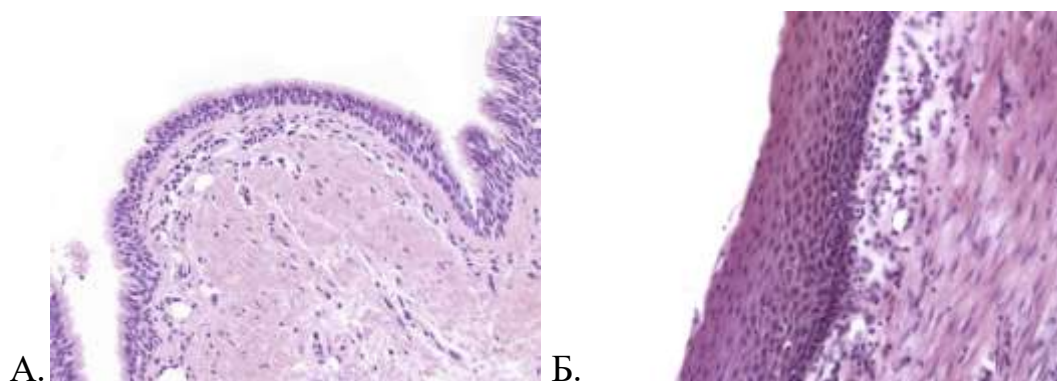


Рисунок 1 – А. Базальноклеточная гиперплазия, $\times 200$. Б. Плоскоклеточная метаплазия, $\times 400$. Окраска гематоксилином и эозином

Выделение ДНК

ДНК из образцов периферической крови больных НМРЛ ($n=94$) выделялась фенол-хлороформным методом с использованием протеиназы К по стандартному протоколу. ДНК из опухолевых образцов пациентов выделялась ($n=94$) колоночным методом с помощью набора

DNeasy Blood & Tissue Kit (Qiagen, США). Для всех образцов ДНК оценивались концентрация (Qubit 4.0, Thermo Fisher Scientific, США) и чистота (NanoDrop 2000, Thermo Fisher Scientific, США). Концентрация ДНК из крови варьировала от 20 до 142 нг/мкл, показатель 260/280 был больше 1,8. Концентрация ДНК из опухолевого материала варьировала от 15,2 до 218 нг/мкл, показатель 260/280 был больше 1,7. Образцы ДНК помещались на хранение при температуре -80°C до этапа подготовки ДНК-библиотек.

Подготовка ДНК библиотек и секвенирование

Образцы ДНК периферической крови (n=94) и опухолевого материала (n=94) использовались для подготовки экзомных библиотек с помощью набора SureSelect XT Human All Exon v8 kit (Agilent, США), который включал следующие этапы:

1. Ультразвуковая фрагментация ДНК с использованием аппарата Covaris E220 (Covaris, США). Образцы ДНК периферической крови фрагментировались до целевого размера – 150-200 п.о., а образцы ДНК опухолевого материала – 200-300 п.о. Размер ДНК фрагментов оценивался на станции автоматического гель-электрофореза 4150 TapeStation (Agilent, США) с помощью набора HS D1000 ScreenTape (рисунок 2).
2. Репарация концевых участков фрагментов ДНК и отбор целевых фрагментов ДНК с помощью частиц AMPure (Beckman Coulter, США).
3. Полиаденилирование 3' концов фрагментов ДНК и отбор целевых фрагментов ДНК с помощью частиц AMPure (Beckman Coulter, США).

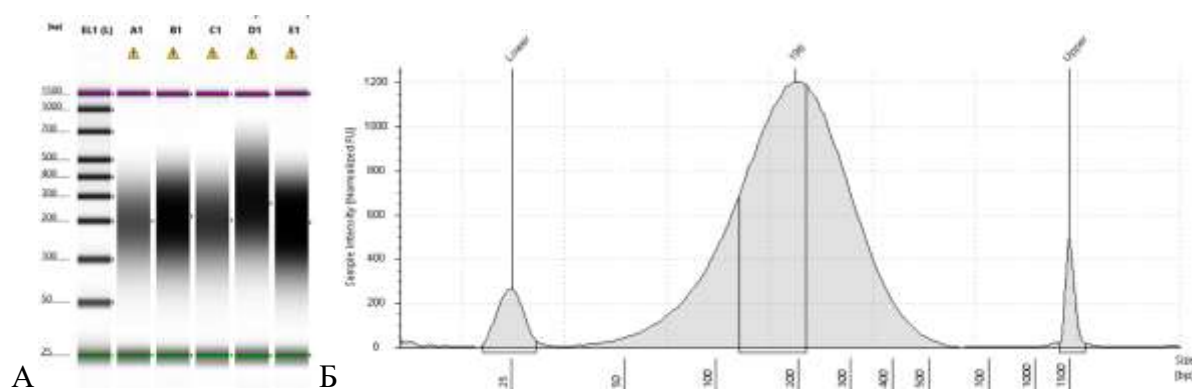


Рисунок 2 – А. Электрофореграмма образцов ДНК после ультразвуковой фрагментации. EL1(L), маркер молекулярного веса; [bp] – размер фрагментов в парах оснований; A1-E1, фрагментированные образцы ДНК. Б. Электрофореграмма образца ДНК E1. По горизонтали размер в парах оснований, по вертикали уровень репортерной флуоресценции.

4. Лигирование спаренно-концевых адаптеров и отбор целевых фрагментов ДНК с помощью частиц AMPure (Beckmann Coulter, США).
5. Амплификация библиотек с адаптерами.

6. Оценка концентрации и качества геномных библиотек на флюориметре Qubit 4.0 с помощью набора dsDNA BR (Thermo Fisher Scientific, США) и станции автоматического гелелектрофореза 4150 TapeStation (Agilent, США) с помощью набора D1000 ScreenTape (рисунок 3). Размер библиотек из ДНК периферической крови варьировал от 240 до 270 п.н., а из образцов ДНК опухолевого материала – от 285 до 350 п.о. Средняя концентрация составила 87 нг/мкл.

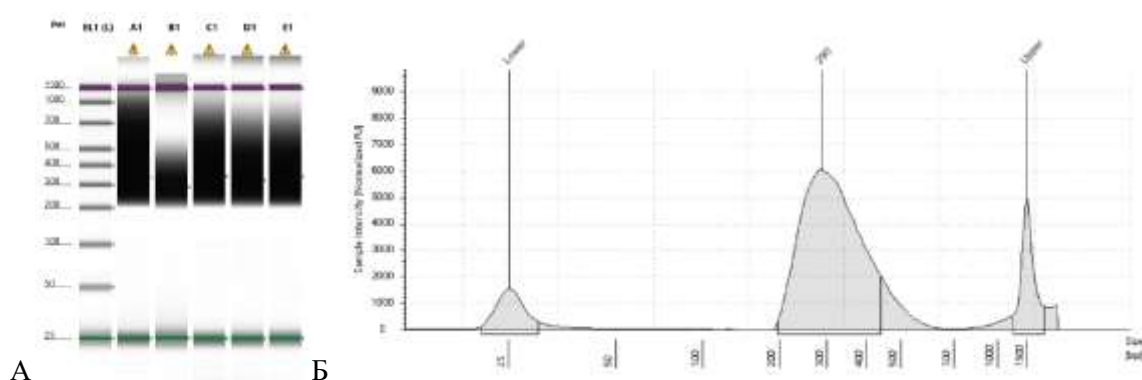


Рисунок 3 – Электрофореграмма геномных библиотек. EL1(L), маркер молекулярного веса; [bp] – размер фрагментов в парах оснований; A1-E1, фрагментированные образцы ДНК. Б.

Электрофореграмма образца ДНК В1. По горизонтали размер в парах оснований, по вертикали уровень репортерной флуоресценции.

7. Гибридизация со экзонными зондами.

8. Захват гибридизированных библиотек с использованием стрептавидиновых частиц (Thermo Fisher Scientific, США).

9. Амплификация библиотек с индексирующими праймерами и отбор целевых фрагментов ДНК с помощью частиц AMPure (Beckman Coulter, США).

10. Оценка качества и количества экзонных библиотек на флюориметре Qubit 4.0 с помощью набора dsDNA HS (Thermo Fisher Scientific, США) и станции автоматического гелелектрофореза 4150 TapeStation (Agilent, США) с помощью набора HS D1000 ScreenTape (рисунок 4). Размер экзонных библиотек из периферической крови варьировал от 270 до 300 п.н., а из образцов ДНК опухолевого материала – от 294 до 420 п.н. Средняя концентрация составила 12,4 нг/мкл.

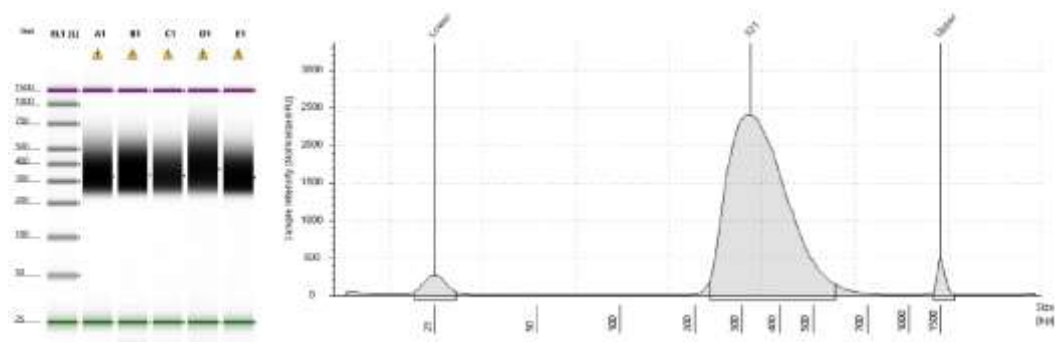


Рисунок 4 – Электрофореграмма экзомных библиотек. EL1(L), маркер молекулярного веса; [bp] – размер фрагментов в парах оснований; A1-E1, фрагментированные образцы ДНК. Б. Электрофореграмма образца ДНК C1. По горизонтали размер в парах оснований, по вертикали уровень репортерной флуоресценции.

Секвенирование выполнялось на платформах NextSeq 550 (режим PE75 и PE150), NextSeq 2000 (режим PE100) и Genolab M (режим PE150) со средним покрытием 30x для библиотек из периферической крови и 100x для библиотек из опухолевого материала. Объемная доля PhiX в пуле составляла 1%.

Биоинформатическая обработка данных

Нуклеотидные последовательности, полученные в ходе секвенирования, выравнивались на референсный геном GRCh38. Идентификация соматических мутаций проводилась с помощью пайплайна GATK [Van der Auwera, et al., 2013]. Байесовская статистика и апостериорная вероятность использовалась для определения (calling) генотипов. Для идентификации и аннотирования точковых мутаций (SNVs) и вариантов типа indel использовался инструмент ANNOVAR [Van der Auwera, et al., 2013]. Тип и частота соматических мутаций известных генов-драйверов канцерогенеза у больных НМРЛ с высоким риском гематогенного метастазирования и рецидивирования оценивались с помощью онлайн-ресурса IntoGen [Martínez-Jiménez., et al., 2020]. Для предсказания функциональной значимости мутаций в генах использовали инструменты SIFT и PolyPhen2 [Liberzon., et al., 2015]. Количество общих и специфических генов, содержащих нарушения, для каждого типа опухолей будет подсчитываться с помощью инструмента InteractiVenn [Heberle et al., 2015]. Для функционального аннотирования генов (анализ выраженности биологических процессов и сигнальных путей) использовался онлайн-ресурс Enrichr [Chen et. al., 2013, Kuleshov et al., 2016, Xie et al., 2021]. Мутационные сигнатуры НМРЛ с высоким риском гематогенного метастазирования и рецидивирования оценивались с помощью SigProfiler и базы COSMIC [Alexandrov et al., 2020]. Для детекции aberrаций числа копий ДНК (CNAs) использовался инструмент CNVkit с применением метода циркулярной бинарной сегментации (circular binary

segmentation, CBS) и скрытой Марковской модели (Hidden Markov Model, HMM) [Talevich., et al., 2016, Olshen., et al., 2011, Venkatraman and Olshen, 2007]. Расчёты проводились как в рамках исходных регионов экзомной панели Agilent SureSelect v8, так и с исключением регионов, входящих в трек Duke Excluded Regions на основании данных о картировании и уникальности с ENCODE и переразмеченных для референсного генома GRCh38/hg38. В итоговом анализе использовались только общие пересечения полученных с помощью разных методов и предобработки исходных данных CNA-сегменты. Генетические нарушения, встречающиеся только у пациентов с изолированной БКГ по сравнению с остальными больными, рассматривались как ассоциированные с высоким риском метастазирования. Мутации, обнаруженные только у пациентов с сочетанием БКГ и ПМ в эпителии бронхов по сравнению с остальными больными, рассматривались как ассоциированные с высоким риском рецидивирования.

Глава «Результаты и обсуждения» (стр. 12–38) содержит результаты интеллектуальной деятельности в научной сфере, изъята из выпускной квалификационной работы в соответствии с пунктом 3.2. «Регламента размещения текстов выпускных квалификационных работы в электронной библиотеке Научной библиотеке НИ ТГУ» (Приказ № 413/ОД от 24.05.2016 г.).

Глава «Результаты и обсуждения» (стр. 12–38) содержит результаты интеллектуальной деятельности в научной сфере, изъята из выпускной квалификационной работы в соответствии с пунктом 3.2. «Регламента размещения текстов выпускных квалификационных работы в электронной библиотеке Научной библиотеке НИ ТГУ» (Приказ № 413/ОД от 24.05.2016 г.).

Глава «Результаты и обсуждения» (стр. 12–38) содержит результаты интеллектуальной деятельности в научной сфере, изъята из выпускной квалификационной работы в соответствии с пунктом 3.2. «Регламента размещения текстов выпускных квалификационных работы в электронной библиотеке Научной библиотеке НИ ТГУ» (Приказ № 413/ОД от 24.05.2016 г.).

Глава «Результаты и обсуждения» (стр. 12–38) содержит результаты интеллектуальной деятельности в научной сфере, изъята из выпускной квалификационной работы в соответствии с пунктом 3.2. «Регламента размещения текстов выпускных квалификационных работы в электронной библиотеке Научной библиотеке НИ ТГУ» (Приказ № 413/ОД от 24.05.2016 г.).

Глава «Результаты и обсуждения» (стр. 12–38) содержит результаты интеллектуальной деятельности в научной сфере, изъята из выпускной квалификационной работы в соответствии с пунктом 3.2. «Регламента размещения текстов выпускных квалификационных работы в электронной библиотеке Научной библиотеке НИ ТГУ» (Приказ № 413/ОД от 24.05.2016 г.).

Глава «Результаты и обсуждения» (стр. 12–38) содержит результаты интеллектуальной деятельности в научной сфере, изъята из выпускной квалификационной работы в соответствии с пунктом 3.2. «Регламента размещения текстов выпускных квалификационных работы в электронной библиотеке Научной библиотеке НИ ТГУ» (Приказ № 413/ОД от 24.05.2016 г.).

Глава «Результаты и обсуждения» (стр. 12–38) содержит результаты интеллектуальной деятельности в научной сфере, изъята из выпускной квалификационной работы в соответствии с пунктом 3.2. «Регламента размещения текстов выпускных квалификационных работы в электронной библиотеке Научной библиотеке НИ ТГУ» (Приказ № 413/ОД от 24.05.2016 г.).

Глава «Результаты и обсуждения» (стр. 12–38) содержит результаты интеллектуальной деятельности в научной сфере, изъята из выпускной квалификационной работы в соответствии с пунктом 3.2. «Регламента размещения текстов выпускных квалификационных работы в электронной библиотеке Научной библиотеке НИ ТГУ» (Приказ № 413/ОД от 24.05.2016 г.).

Глава «Результаты и обсуждения» (стр. 12–38) содержит результаты интеллектуальной деятельности в научной сфере, изъята из выпускной квалификационной работы в соответствии с пунктом 3.2. «Регламента размещения текстов выпускных квалификационных работы в электронной библиотеке Научной библиотеке НИ ТГУ» (Приказ № 413/ОД от 24.05.2016 г.).

Глава «Результаты и обсуждения» (стр. 12–38) содержит результаты интеллектуальной деятельности в научной сфере, изъята из выпускной квалификационной работы в соответствии с пунктом 3.2. «Регламента размещения текстов выпускных квалификационных работы в электронной библиотеке Научной библиотеке НИ ТГУ» (Приказ № 413/ОД от 24.05.2016 г.).

Глава «Результаты и обсуждения» (стр. 12–38) содержит результаты интеллектуальной деятельности в научной сфере, изъята из выпускной квалификационной работы в соответствии с пунктом 3.2. «Регламента размещения текстов выпускных квалификационных работы в электронной библиотеке Научной библиотеке НИ ТГУ» (Приказ № 413/ОД от 24.05.2016 г.).

Глава «Результаты и обсуждения» (стр. 12–38) содержит результаты интеллектуальной деятельности в научной сфере, изъята из выпускной квалификационной работы в соответствии с пунктом 3.2. «Регламента размещения текстов выпускных квалификационных работы в электронной библиотеке Научной библиотеке НИ ТГУ» (Приказ № 413/ОД от 24.05.2016 г.).

Глава «Результаты и обсуждения» (стр. 12–38) содержит результаты интеллектуальной деятельности в научной сфере, изъята из выпускной квалификационной работы в соответствии с пунктом 3.2. «Регламента размещения текстов выпускных квалификационных работы в электронной библиотеке Научной библиотеке НИ ТГУ» (Приказ № 413/ОД от 24.05.2016 г.).

Глава «Результаты и обсуждения» (стр. 12–38) содержит результаты интеллектуальной деятельности в научной сфере, изъята из выпускной квалификационной работы в соответствии с пунктом 3.2. «Регламента размещения текстов выпускных квалификационных работы в электронной библиотеке Научной библиотеке НИ ТГУ» (Приказ № 413/ОД от 24.05.2016 г.).

Глава «Результаты и обсуждения» (стр. 12–38) содержит результаты интеллектуальной деятельности в научной сфере, изъята из выпускной квалификационной работы в соответствии с пунктом 3.2. «Регламента размещения текстов выпускных квалификационных работы в электронной библиотеке Научной библиотеке НИ ТГУ» (Приказ № 413/ОД от 24.05.2016 г.).

Глава «Результаты и обсуждения» (стр. 12–38) содержит результаты интеллектуальной деятельности в научной сфере, изъята из выпускной квалификационной работы в соответствии с пунктом 3.2. «Регламента размещения текстов выпускных квалификационных работы в электронной библиотеке Научной библиотеке НИ ТГУ» (Приказ № 413/ОД от 24.05.2016 г.).

Глава «Результаты и обсуждения» (стр. 12–38) содержит результаты интеллектуальной деятельности в научной сфере, изъята из выпускной квалификационной работы в соответствии с пунктом 3.2. «Регламента размещения текстов выпускных квалификационных работы в электронной библиотеке Научной библиотеке НИ ТГУ» (Приказ № 413/ОД от 24.05.2016 г.).

Глава «Результаты и обсуждения» (стр. 12–38) содержит результаты интеллектуальной деятельности в научной сфере, изъята из выпускной квалификационной работы в соответствии с пунктом 3.2. «Регламента размещения текстов выпускных квалификационных работы в электронной библиотеке Научной библиотеке НИ ТГУ» (Приказ № 413/ОД от 24.05.2016 г.).

Глава «Результаты и обсуждения» (стр. 12–38) содержит результаты интеллектуальной деятельности в научной сфере, изъята из выпускной квалификационной работы в соответствии с пунктом 3.2. «Регламента размещения текстов выпускных квалификационных работы в электронной библиотеке Научной библиотеке НИ ТГУ» (Приказ № 413/ОД от 24.05.2016 г.).

Глава «Результаты и обсуждения» (стр. 12–38) содержит результаты интеллектуальной деятельности в научной сфере, изъята из выпускной квалификационной работы в соответствии с пунктом 3.2. «Регламента размещения текстов выпускных квалификационных работы в электронной библиотеке Научной библиотеке НИ ТГУ» (Приказ № 413/ОД от 24.05.2016 г.).

Глава «Результаты и обсуждения» (стр. 12–38) содержит результаты интеллектуальной деятельности в научной сфере, изъята из выпускной квалификационной работы в соответствии с пунктом 3.2. «Регламента размещения текстов выпускных квалификационных работы в электронной библиотеке Научной библиотеке НИ ТГУ» (Приказ № 413/ОД от 24.05.2016 г.).

Глава «Результаты и обсуждения» (стр. 12–38) содержит результаты интеллектуальной деятельности в научной сфере, изъята из выпускной квалификационной работы в соответствии с пунктом 3.2. «Регламента размещения текстов выпускных квалификационных работы в электронной библиотеке Научной библиотеке НИ ТГУ» (Приказ № 413/ОД от 24.05.2016 г.).

Глава «Результаты и обсуждения» (стр. 12–38) содержит результаты интеллектуальной деятельности в научной сфере, изъята из выпускной квалификационной работы в соответствии с пунктом 3.2. «Регламента размещения текстов выпускных квалификационных работы в электронной библиотеке Научной библиотеке НИ ТГУ» (Приказ № 413/ОД от 24.05.2016 г.).

Глава «Результаты и обсуждения» (стр. 12–38) содержит результаты интеллектуальной деятельности в научной сфере, изъята из выпускной квалификационной работы в соответствии с пунктом 3.2. «Регламента размещения текстов выпускных квалификационных работы в электронной библиотеке Научной библиотеке НИ ТГУ» (Приказ № 413/ОД от 24.05.2016 г.).

Глава «Результаты и обсуждения» (стр. 12–38) содержит результаты интеллектуальной деятельности в научной сфере, изъята из выпускной квалификационной работы в соответствии с пунктом 3.2. «Регламента размещения текстов выпускных квалификационных работы в электронной библиотеке Научной библиотеке НИ ТГУ» (Приказ № 413/ОД от 24.05.2016 г.).

Глава «Результаты и обсуждения» (стр. 12–38) содержит результаты интеллектуальной деятельности в научной сфере, изъята из выпускной квалификационной работы в соответствии с пунктом 3.2. «Регламента размещения текстов выпускных квалификационных работы в электронной библиотеке Научной библиотеке НИ ТГУ» (Приказ № 413/ОД от 24.05.2016 г.).

Глава «Результаты и обсуждения» (стр. 12–38) содержит результаты интеллектуальной деятельности в научной сфере, изъята из выпускной квалификационной работы в соответствии с пунктом 3.2. «Регламента размещения текстов выпускных квалификационных работы в электронной библиотеке Научной библиотеке НИ ТГУ» (Приказ № 413/ОД от 24.05.2016 г.).

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы конференций:

1. **Щеголева А.А.**, Геращенко Т.С., Киселёв А.М., Хозяинова А.А., Родионов Е.О., Панкова О.В., Перельмутер В.М., Денисов Е.В. Характеристика мутационного ландшафта плоскоклеточного рака легкого с высоким риском гематогенного метастазирования. Russian Scientist. 2020. т.4 №1: 13-16
2. Хозяинова А.А., Киселёв А.М., **Щеголева А.А.**, Панкова О.В., Денисов Е.В. Мутационный ландшафт немелкоклеточного рака лёгкого у больных с различным типом предопухолевых изменений в эпителии бронхов. Материалы XXVII всероссийской конференции молодых учёных с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины – 2021». - Санкт-Петербург 2021. - С.
3. **Щеголева А.А.**, Воробьев Р.С., Родионов Е.О. Особенности мутационного профиля плоскоклеточного рака лёгкого с высоким риском гематогенного метастазирования. Материалы XIV международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Перспективы развития фундаментальных наук». - Томск 2021. – С.103-105.
4. Геращенко Т.С., Хозяинова А.А., Воробьев Р.С., **Щеголева А.А.**, Родионов Е.О., Киселев А.М., Артемов Н.Н., Панкова О.В., Денисов Е.В. Идентификация герминальных генетических вариантов, ассоциированных с гематогенным метастазированием немелкоклеточного рака легкого. Сборник тезисов VIII научно-практической конференции молодых ученых OpenBio, 2021. – с. 272
5. Геращенко Т.С., Хозяинова А.А., Воробьев Р.С., **Щеголева А.А.**, Родионов Е.О., Киселев А.М., Артемов Н.Н., Панкова О.В., Денисов Е.В. Генотипические факторы риска прогрессии немелкоклеточного рака легкого. Материалы VI Всероссийской конференции по молекулярной онкологии. Успехи молекулярной онкологии. 2021. – Том 8(4), С. 44.
6. Хозяинова А.А., **Щеголева А.А.**, Геращенко Т.С., Воробьев Р.С., Родионов Е.О., Панкова О.В., Перельмутер В.М., Денисов Е.В. Аберрации числа копий ДНК у больных немелкоклеточным раком легкого с высоким риском метастазирования и рецидивирования. Материалы VI Всероссийской конференции по молекулярной онкологии. Успехи молекулярной онкологии. 2021. - Том 8(4), С.74.
7. **Щеголева А.А.**, Хозяинова А.А., Геращенко Т.С., Воробьев Р.С., Родионов Е.О., Панкова О.В., Перельмутер В. М., Денисов Е. В. Мутационные сигнатуры немелкоклеточного рака легкого с высоким риском метастазирования и рецидивирования. Материалы VI Всероссийской конференции по молекулярной онкологии. Успехи молекулярной онкологии. 2021. - Том 8(4), С.74-75.

8. Хозяинова А.А., **Щеголева А.А.**, Геращенко Т.С., Воробьев Р.С., Родионов Е.О., Панкова О.В., Перельмутер В.М., Денисов Е.В. Мутационный профиль немелкоклеточного рака легкого с высоким риском метастазирования и рецидивирования // Высокопроизводительное секвенирование в геномике: III Всероссийская конференция: тезисы. - Новосибирск: Академиздат, 2022. – С. 111. - ISBN 978-5-6047686-0-0

9. **Schegoleva A.**, Gerashchenko T., Khozyainova A., Vorobev R., Rodionov E., Pankova O., Perelmutter V., Denisov E. Mutation landscape of non-small cell lung cancer with a high risk of metastasis and recurrence // Bioinformatics of Genome Regulation and Structure/Systems Biology (BGRS/SB-2022) : The Thirteenth International Multiconference (04–08 July 2022, Novosibirsk, Russia): abstracts / Institute of Cytology and Genetics, the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences. – Novosibirsk: ICG SB RAS, 2022. – P.437. – ISBN 978-5-91291-059-3. – DOI 10.18699/BGRS/SB-2022-243.

10. Геращенко Т.С., **Щеголева А.А.**, Воробьев Р.С., Хозяинова А.А., Родионов Е.О., Куанышева К.А., Шефер Н.А., Топольницкий Е.Б., Панкова О.В., Перельмутер В.М., Денисов Е.В. Генетические нарушения, ассоциированные с гематогенным метастазированием немелкоклеточного рака легкого // Сборник тезисов VIII научно-практической конференции молодых ученых OpenBio, 2022. – с. 503.

11. **Щеголева А.А.**, Геращенко Т.С., Воробьев Р.С., Родионов О.Е., Панкова О.В., Перельмутер В.М., Денисов Е.В. Генетические нарушения при немелкоклеточном раке легкого высокого риска метастазирования. Сборник тезисов 11-ой Всероссийской научно-практической конференции центров геномных исследований мирового уровня «Геномное секвенирование и редактирование», 2022. – с.

В изданиях, входящих в базы данных Scopus и Web of Science:

12. Denisov E.V., **Schegoleva A.A.**, Gervas P.A., Ponomaryova A.A., Tashireva L.A., Boyarko V.V., Bukreeva E.B., Pankova O.V., Perelmutter V.M. Premalignant lesions of squamous cell carcinoma of the lung: The molecular make-up and factors affecting their progression. Lung Cancer. 2019;135:21-28. DOI:10.1016/j.lungcan.2019.07.001. Impact Factor: 3.958. **Q1**

13. Gerashchenko T., **Schegoleva A.**, Khozyainova A., Rodionov E., Pankova O., Perelmutter V., Denisov E. 18P Mutational landscape of metastatic lung squamous cell carcinoma associated with basal cell hyperplasia. – Annals of Oncology, 2021. – Vol. 31, Sup 1, S8. DOI:10.1016/j.annonc.2021.01.031. **Q1**

14. **Schegoleva A.A.**, Khozyainova AA, Fedorov AA, Gerashchenko TS, Rodionov EO, Topolnitsky EB, Shefer NA, Pankova OV, Durova AA, Zavyalova MV, Perelmutter VM, Denisov EV. Prognosis of Different Types of Non-Small Cell Lung Cancer Progression: Current State and

Perspectives. Cell Physiol Biochem. 2021 Mar 10;55(S2):29-48. DOI: 10.33594/000000340. Impact Factor: 5.14. **Q1**

15. Gerashchenko T.S., **Schegoleva A.A.**, Khozyainova A.A., Vorobiev R.S., Rodionov E.O., Pankova O.V., Perelmuter V.M., Denisov E.V. 1275P Mutational landscape of non-small cell lung carcinoma in patients with different types of premalignant bronchial lesions. Vol. 32, Sup. 5, S994. DOI:10.1016/j.annonc.2021.08.1877. **Q1**

16. Gerashchenko T.S., Khozyainova A.A., **Schegoleva A.A.**, Vorobiev R.S., Rodionov E.O., Artomov M., Topolnitskiy E.B., Shefer N.A., Pankova O.V., Perelmuter V.M., Denisov E.V. 178P Germline genetic variants associated with different premalignant lesions in the bronchial epithelium. – Annals of Oncology, 2021. Vol. 33, Sup. 2, S113. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.02.211. Impact Factor: 32.976. **Q1**

17. **Schegoleva AA**, Khozyainova AA, Gerashchenko TS, Zhuikova LD, Denisov EV. Metastasis prevention: targeting causes and roots. Clin Exp Metastasis. 2022 Mar 26. DOI: 10.1007/s10585-022-10162-x. Impact Factor: 4.34 **Q1**

18. Gerashchenko TS, **Schegoleva AA**, Khozyainova AA, Choinzonov EL, Denisov EV. Metastasis prevention: How to catch metastatic seeds. Biochim Biophys Acta Rev Cancer. 2023 Feb 24;1878(3):188867. DOI: 10.1016/j.bbcan.2023.188867. Impact Factor:11.414 **Q1**

Базы данных:

19. База данных. Свидетельство о государственной регистрации RU № 2022623706 «Клинико-патологические параметры больных немелкоклеточным раком легкого с различными типами предопухолевых изменений в эпителии бронхов». Геращенко Т.С., **Щеголева А.А.**, Родионов Е.О., Хозяинова А.А., Денисов Е.В., Панкова О.В., Цыганов М.М., Топольницкий Е.Б., Шефер Н.А., Куанышева К.А., Таширева Л.А., Перельмутер В.М. Дата публикации: 26.12.2022

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

РЛ – Рак легкого;

ДНК – Дезоксирибонуклеиновая кислота;

РНК – Рибонуклеиновая кислота;

НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого;

ПРЛ – плоскоклеточный рак легкого;

АК – аденокарцинома легкого;

БКГ – базальноклеточная гиперплазия;

ПМ – плоскоклеточная метаплазия;

ВРМ – высокий риск метастазирования;

ВРР – высокий риск рецидивирования;

НРП – низкий риск прогрессирования;

SBS – Single Base Substitutions.

Отчет о проверке на заимствования №1



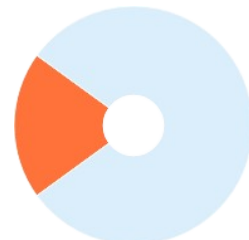
Автор: Третьякова Мария Сергеевна
Проверяющий: ApiCorp
Организация: Томский политехнический университет
Отчет предоставлен сервисом «Антиплагиат» - <http://tpu.antiplagiat.ru>

ИНФОРМАЦИЯ О ДОКУМЕНТЕ

№ документа: 1227744
Начало загрузки: 06.06.2023 11:42:17
Длительность загрузки: 00:00:14
Имя исходного файла: TPU1460957.pdf
Название документа: TPU1460957.pdf
Размер текста: 68 кБ
Символов в тексте: 69521
Слов в тексте: 9142
Число предложений: 189

ИНФОРМАЦИЯ ОБ ОТЧЕТЕ

Начало проверки: 06.06.2023 11:42:32
Длительность проверки: 00:01:49
Комментарии: не указано
Поиск с учетом редактирования: да
Проверенные разделы: основная часть с. 1-36
Модули поиска: ИПС Адилет, Библиография, Сводная коллекция ЭБС, Интернет Плюс*, Сводная коллекция РГБ, Цитирование, Переводные заимствования (RuEn), Переводные заимствования по eLIBRARY.RU (EnRu), Переводные заимствования по коллекции Гарант: аналитика, Переводные заимствования по коллекции Интернет в английском сегменте, Переводные заимствования по Интернету (EnRu), Переводные заимствования по коллекции Интернет в русском сегменте, Переводные заимствования издательства Wiley, eLIBRARY.RU, СПС ГАРАНТ: аналитика, СПС ГАРАНТ: нормативно-правовая документация, IEEE, Медицина, Диссертации НББ, Коллекция НБУ, Перефразирования по eLIBRARY.RU, Перефразирования по СПС ГАРАНТ: аналитика, Перефразирования по Интернету, Перефразирования по Интернету (EN), Перефразированные заимствования по коллекции Интернет в английском сегменте, Перефразированные заимствования по коллекции Интернет в русском сегменте, Перефразирования по коллекции издательства Wiley, Патенты СССР, РФ, СНГ, СМИ России и СНГ, Шаблонные фразы, Модуль поиска "tru", Кольцо вузов, Издательство Wiley, Переводные заимствования



СОВПАДЕНИЯ	САМОЦИТИРОВАНИЯ	ЦИТИРОВАНИЯ	ОРИГИНАЛЬНОСТЬ
19,82%	0%	0%	80,18%

Совпадения — фрагменты проверяемого текста, полностью или частично сходные с найденными источниками, за исключением фрагментов, которые система отнесла к цитированию или самоцитированию. Показатель «Совпадения» — это доля фрагментов проверяемого текста, отнесенных к совпадениям, в общем объеме текста.

Самоцитирования — фрагменты проверяемого текста, совпадающие или почти совпадающие с фрагментом текста источника, автором или соавтором которого является автор проверяемого документа. Показатель «Самоцитирования» — это доля фрагментов текста, отнесенных к самоцитированию, в общем объеме текста.

Цитирования — фрагменты проверяемого текста, которые не являются авторскими, но которые система отнесла к корректно оформленным. К цитированиям относятся также шаблонные фразы; библиография; фрагменты текста, найденные модулем поиска «СПС Гарант: нормативно-правовая документация». Показатель «Цитирования» — это доля фрагментов проверяемого текста, отнесенных к цитированию, в общем объеме текста.

Текстовое пересечение — фрагмент текста проверяемого документа, совпадающий или почти совпадающий с фрагментом текста источника.

Источник — документ, проиндексированный в системе и содержащийся в модуле поиска, по которому проводится проверка.

Оригинальный текст — фрагменты проверяемого текста, не обнаруженные ни в одном источнике и не отмеченные ни одним из модулей поиска. Показатель «Оригинальность» — это доля фрагментов проверяемого текста, отнесенных к оригинальному тексту, в общем объеме текста.

«Совпадения», «Цитирования», «Самоцитирования», «Оригинальность» являются отдельными показателями, отображаются в процентах и в сумме дают 100%, что соответствует полному тексту проверяемого документа.

Обращаем Ваше внимание, что система находит текстовые совпадения проверяемого документа с проиндексированными в системе источниками. При этом система является вспомогательным инструментом, определение корректности и правомерности совпадений или цитирований, а также авторства текстовых фрагментов проверяемого документа остается в компетенции проверяющего.

№	Доля в тексте	Доля в отчете	Источник	Актуален на	Модуль поиска	Блоков в отчете	Блоков в тексте	Комментарии
[01]	8,11%	8,02%	Генетические особенности опухолей ... https://elibrary.ru	31 Дек 2022	eLIBRARY.RU	28	28	
[02]	2,82%	0,85%	Материалы VI Всероссийской конфер... https://umo.abvpress.ru	28 Окт 2022	Перефразированные заимствования по коллекции Интернет в русском сегменте	3	7	
[03]	2,82%	2,82%	Том 8, № 4 (2021): Приложение https://umo.abvpress.ru	28 Окт 2022	Перефразированные заимствования по коллекции Интернет в русском сегменте	5	5	
[04]	2,21%	1,61%	Материалы VI Всероссийской конфер... https://umo.abvpress.ru	28 Окт 2022	Интернет Плюс*	29	37	
[05]	2,21%	0%	Том 8, № 4 (2021): Приложение https://umo.abvpress.ru	28 Окт 2022	Интернет Плюс*	0	37	
[06]	1,97%	1,2%	https://vital.lib.tsu.ru/vital/access/servic... https://vital.lib.tsu.ru	04 Июн 2023	Интернет Плюс*	9	12	
[07]	1,32%	0,99%	Том 8, № 4 (2021): Приложение https://umo.abvpress.ru	28 Окт 2022	Переводные заимствования по коллекции Интернет в русском сегменте	3	3	