

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск)

Минздрава России

Д.м.н., профессор



Л.Н. Горбатова

2021 г.

9 декабря

## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертационной работы Захаренко Маргариты Владимировны «Молекулярно-генетические исследования в оптимизации диагностики колоректального рака», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия.

### Актуальность темы диссертационной работы

Заболевания толстой кишки имеют большое клиническое и социальное значение. По данным официальной статистики в 2020 году заболеваемость колоректальным раком занимает третье место среди всех онкологических патологий (Каприн А.Д. и др., 2020). При этом популяционный скрининг на территории Российской Федерации в настоящее время практически не внедрен. Отсутствуют в практике и эффективные неинвазивные методы ранней дифференциальной диагностики рака толстой кишки (РТК), полипоза и воспалительных заболеваний кишечника. Разработка и внедрение таких методов может существенно повысить эффективность диагностики и последующего лечения, сохранить здоровье и трудоспособность пациентов.

В основу диссертационной работы Захаренко М.В. была положена серия исследований, в которых показано, что условно (морфологически) нормальная ткань пораженного опухолью органа имеет ряд достоверных

отличий от соответствующих тканей у здоровых лиц. Анализ данных изменений может иметь не только фундаментальное, но и практическое значение.

Диссертационное исследование посвящено одному из наиболее активно разрабатываемых направлений – изучению молекулярных, экспрессионных фенотипов при злокачественных новообразованиях, но имеет отличительные особенности, так как направлена на исследование молекулярных фенотипов морфологически нормальной ткани отделов толстой кишки как в норме, так и при различной патологии. Автор исходит из рабочей гипотезы, что рак толстой кишки определенным образом меняет экспрессию генов в неизменных тканях всей толстой кишки и эти изменения могут иметь диагностическое значение, что обосновывает выбор материала и сложный дизайн исследования.

В работе показано, что при наличии злокачественной опухоли толстой кишки в морфологически неизменных тканях при РТК происходят изменения экспрессии большой группы генов, отличающие эту ткань как от опухолевой, так и от нормальной слизистой здоровых лиц, что согласуется с данными ряда зарубежных исследований. На основании полученных ранее результатов собственных исследований, подтверждающих изменения профиля экспрессии генов в ткани толстой кишки в пределах 15 см от злокачественной опухоли, автором сделано предположение о наличии молекулярно-генетических изменений, происходящих в морфологически нормальных тканях всего пораженного органа при злокачественной, доброкачественной гиперпролиферативной патологии, а также хронических воспалительных процессах в толстой кишке. Исследование профиля экспрессии генов в неизменной ткани пораженного органа, показало, что в случае заболеваний толстой кишки анализ фенотипического профиля тканей неизменной слизистой прямой кишки может определить отличия этих тканей, характерные для типа патологического процесса и дать начало новым методам скрининга и терапии.

### **Связь темы диссертации с планом основных научных работ**

Диссертационная работа Захаренко Маргариты Владимировны на тему «Молекулярно-генетические исследования в оптимизации диагностики колоректального рака» выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России. Тема диссертационной работы утверждена на заседании Ученого совета ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России.

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

Достоверность и обоснованность научных результатов, выводов и рекомендаций, представленных в диссертации, подтверждается достаточным количеством обследованных пациентов, выбором методов и методик, полностью соответствующих решению поставленных задач, а также продуманной и детально проведенной статистической обработкой результатов. Настоящая работа основана на анализе экспрессии мРНК генов в образцах, полученных от 519 пациентов. В исследование включены пациенты с РТК, полипозом толстой кишки, неспецифическим язвенным колитом и две контрольные группы условно здоровых лиц без патологических процессов в толстой кишке. Всего проанализировано 926 образцов морфологически неизмененных тканей толстой кишки.

В работе впервые в мире проведен анализ экспрессии мРНК генов в пяти отделах толстой кишки, определен фенотип неизменной слизистой у здоровых лиц и при различных патологических процессах. Впервые установлено, что профиль экспрессии генов в слизистой оболочке прямой кишки с высокой чувствительностью и специфичностью отражает характер патологических изменений в толстой кишке.

Определена достаточная панель генов, позволяющая с высокой достоверностью дифференцировать экспрессионный профиль нормальной

слизистой и слизистой при раке толстой кишки, что обосновывает новизну и актуальность проведенного исследования.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Ценность результатов работы, проведенной соискателем, заключается в том, что поставлена и решена научная задача исследования молекулярных фенотипов неизменных тканей при заболеваниях толстой кишки. Полученные результаты развивают и дополняют теоретические и практические положения по исследуемой теме. Разработанные автором панели генов позволяют с высокой достоверностью определять тип патологического процесса по материалу неизменных и отдаленных от очага поражения тканей, что определяет перспективы их практического использования при разработке новых диагностических методов. Основные положения диссертационного исследования и авторские разработки служат развитию фундаментальных научных основ канцерогенеза, внедрению в клиническую практику новых молекулярно-генетических методов.

### **Полнота изложения результатов диссертационного исследования в опубликованных работах**

Автореферат и опубликованные по теме исследования научные работы отражают основные положения диссертационной работы. Результаты и основные положения исследования опубликованы в 10 статьях в рецензируемых изданиях, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России.

### **Содержание диссертационной работы**

Диссертация построена по традиционному плану, состоит из введения, четырёх глав (обзор литературы, методы исследования, результаты собственных исследований, заключение), выводов, списка сокращений и списка использованной литературы. Текст диссертации изложен на 146 страницах текста компьютерной верстки, иллюстрирован 31 таблицей и 9 рисунками. Библиографический указатель включает 164 источника: из них 22 русскоязычных и 142 зарубежных.

В разделе **Введение** автор на основании литературных данных доказывает актуальность выбранной темы исследования, формулирует его цель, задачи и основные положения. Показывает научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, описывает методы и методологию научного исследования.

**Глава 1 Литературный обзор** описывает роль микробиоты, иммунной системы и молекулярных механизмов, ответственных за гомеостаз тканей толстой кишки в норме, а также молекулярные механизмы, приводящие к неопластической трансформации клеток. Подробно описаны процессы, происходящие при развитии РТК. Молекулярным изменениям при воспалительных заболеваниях и доброкачественных процессах автор уделил меньше внимания. Подробно описаны современные лучевые, эндоскопические и лабораторные методы диагностики патологических процессов в толстой кишке. В большей степени внимание уделено диагностике РТК. В достаточном объеме отражены возможности молекулярно-генетических технологий в диагностике, выборе метода лечения и прогнозе РТК.

**В главе 2 Материалы и методы** автор описывает используемые для проведения исследования молекулярно-генетические, патоморфологические и статистические методы. Также приведен подробный анализ групп пациентов и здоровых доноров. В главе описаны соблюдение всех этических составляющих забора биологического материала для дальнейшего исследования. Обращает на себя внимание технологическая и методологическая сложность получения материала. Подробно описан принцип полимеразной цепной реакции в реальном времени, являющийся основным методом данного исследования. Автором представлена в виде таблицы краткая характеристика панели исследуемых генов, что значительно облегчает восприятие работы.

**Глава 3 Собственные результаты исследования и их обсуждение** содержит подробные результаты всех этапов проведенного исследования.

Отражены молекулярно-генетические профили для каждой группы пациентов. Приведено большое количество данных экспрессии генов как внутри групп, так и межгрупповой сравнительный анализ фенотипов слизистой толстой кишки. При этом автор исходила из предположения, что молекулярно-биологические характеристики тканей слизистой толстой кишки могут зависеть не только от характера патологии, но и от топографии отдела. Это обусловило необходимость разделения каждой из трех основных групп пациентов по пяти отделам толстой кишки. Это несколько утяжеляет восприятие работы, но делает исследование структурированным. В анализе исследования использованы релевантные методы статистической обработки, с помощью которых определена оптимальная панель биомаркеров для диагностики патологических процессов в толстой кишке. На основании анализа автором предложен алгоритм применения полученной панели генов в обследовании пациентов с патологией в толстой кишке. Выводы, сформулированные автором, полностью обоснованы и соответствуют полученным результатам.

### **Заключение**

Диссертационная работа Захаренко Маргариты Владимировны на тему: «Молекулярно-генетические исследования в оптимизации диагностики колоректального рака», является законченной, научно-квалификационной работой, в которой осуществлено решение актуальной задачи – определена оптимальная панель диагностических биомаркеров и предложен алгоритм применения полученной панели в обследовании пациентов с патологией в толстой кишке, что имеет существенное значение для онкологии. Диссертационная работа Захаренко Маргариты Владимировны соответствует всем требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и

от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Захаренко М.В. заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии СГМУ, протокол № 9 от 16.12.2021.

Заведующий кафедрой лучевой диагностики,  
лучевой терапии и онкологии  
ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск)  
Минздрава России  
д. м. н. профессор

Вальков М.Ю.

Подпись д. м. н. профессора Валькова М.Ю. заверяю»:

Ученый секретарь ученого совета  
ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России  
к.м.н., доцент



 Бондаренко Е.Г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51; телефон 8-8182-28-57-91; адрес электронной почты [info@nsmu.ru](mailto:info@nsmu.ru); сетевой адрес (URL) официального сайта в сети «Интернет» <http://www.nsmu.ru>