

«Утверждаю»

Генеральный директор
ФГБУ «НМИЦ онкологии»
Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН



О.И. Кит

«08» сентября 2023г.

ОТЗЫВ

ведущей организации - федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Киселевой Елены Владимировны на тему: «Роль микроРНК-21 в диагностике колоректального рака», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия.

Актуальность темы исследования

Колоректальный рак занимает ведущие позиции по показателям заболеваемости и смертности во всем мире, а выявление данной патологии на ранней стадии способствует пятилетней выживаемости в 75%-90% случаев. Высокие показатели заболеваемости и смертности, наблюдаемые при раке толстой кишки, а также высокий удельный вес новообразования, выявленного на III-IV стадиях заболевания как в России, так и во всем мире, диктуют необходимость проведения исследований, направленных на поиск новых и дополнительных маркеров наличия опухоли, а так же требует стратификации пациентов на группы риска.

В последнее время интерес ученых привлекли некодирующие белок молекулы микроРНК, которые участвуют во всех процессах жизнедеятельности клетки и могут находиться за ее пределами, в следовых концентрациях. В процессах канцерогенеза опухолей толстой кишки описано как усиление, так и подавление или полное прекращение экспрессии различных микроРНК.

МикроРНК-21 - хорошо изученная нуклеотидная последовательность. Известно, что экспрессия микроРНК-21, активируемая в тканях колоректальной опухоли, увеличивается при ее прогрессировании и связана с плохой выживаемостью и ответом на химиотерапию. Способность микроРНК-21, как и всех микроРНК, присутствовать за пределами новообразования, в различных биологических жидкостях больного, где они беспрецедентно стабильны и могут определяться в следовых концентрациях с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) показывает перспективность данной молекулы в неинвазивной диагностике онкологического процесса.

Диссертационное исследование Киселевой Е.В. посвящено изучению уровня экспрессии микроРНК-21 в слюне и плазме крови у пациентов с колоректальным раком, разработке диагностического алгоритма, основанного на трех легко определяемых маркерах (возрасте, уровне экспрессии микроРНК-21 в слюне и плазме крови) и формированию рискованных классов и их ранжированию по уровню риска наличия опухолевого процесса, а так же сравнительному анализу разработанного диагностического алгоритма с используемым в настоящее время методом неинвазивной диагностики колоректального рака иммунохроматографическим тестом на определении скрытой крови в стуле.

Полученные результаты потенциально позволят усовершенствовать алгоритмы ранней диагностики колоректального рака, что в настоящее время является актуальной задачей ввиду прогрессивного роста заболеваемости и смертности от данной онкологической патологии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, являются обоснованными, полностью отражают существо вопроса и отвечают целям и задачам, поставленным в работе. Диссертационная работа изложена на 139 страницах машинописного текста и написана по традиционной форме, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы и списка сокращений. Список литературы включает 32 отечественных и 170 зарубежных авторов и содержит 32 таблицы, 15 рисунков.

Во введении автор обосновывает актуальность научной работы. Цель и задачи исследования сформулированы корректно и полностью соответствуют теме диссертационного исследования.

В первой главе обзора зарубежной и отечественной литературы произведен анализ, позволяющий автору произвести объективную оценку состояния проблемы и наметить дальнейшие пути ее решения. В данном разделе автором продемонстрировано хорошее владение методикой работы с научной медицинской литературой.

Во второй главе подробно представлены характеристика исследуемых групп, методы исследования и методы статистической обработки данных. Представлен дизайн исследования, обозначены критерии включения и исключения пациентов.

В третьей главе произведен подробный анализ уровней экспрессии микроРНК-21 в слюне и плазме крови в исследуемых группах пациентов, их взаимосвязь с клиническими характеристиками исследуемых групп, а так же выполнен анализ уровней онкомаркеров (РЭА, СА-19.9 и СА-125) и иммунохроматографического теста, основанного на определении скрытой крови в стуле у пациентов с колоректальным раком.

В четвертой главе представлена информация об анализе уровней экспрессии микроРНК-21 в слюне и в плазме крови в качестве метода

диагностики и прогнозирования наличия опухоли толстой кишки. Произведено формирование рискованных классов и построена модель диагностического алгоритма прогнозирования колоректального рака, основанная на определении возраста, уровня экспрессии микроРНК-21 в слюне и в плазме крови. Произведен сравнительный анализ предложенного диагностического алгоритма колоректального рака с используемым в практике иммунохроматографическим тестом на определение скрытой крови в стуле.

В заключении автором кратко резюмированы основные результаты исследования, подчеркнута актуальность и научно-практическая значимость представленной работы.

Выводы диссертации логически вытекают из результатов исследования и полностью соответствуют сформулированной цели и задачам.

На основании полученных данных автором даны практические рекомендации. Приведенный обширный библиографический указатель достаточен, источники литературы совпадают с таковыми в тексте диссертации. Автореферат отражает основные положения диссертации, хорошо иллюстрирован.

Таким образом, рецензируемая работа - цельное, актуальное и хорошо спланированное исследование, подкрепленное современными исследовательскими методами, имеющее важное научно-практическое значение.

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность основных положений и результатов диссертационной работы Киселевой Е.В. не вызывает сомнений, поскольку они определяются достаточным объемом исследуемых когорт, адекватным выбором методик исследования, четкой постановкой научных задач.

Диссертационное исследование обладает несомненной новизной. В рамках работы на основании предложенного диагностического алгоритма и последующего сравнительного анализа с используемым в настоящее время методом неинвазивной диагностики (FOB), доказана эффективность предложенного алгоритма, особенно в группе высокого риска наличия колоректального рака, что говорит о возможности его применения с целью скрининга. Также следует отметить, что использование такого биоматериала как слюна для диагностики КРР на основании изменения содержания транскриптов микроРНК является актуальным направлением исследований.

Значимость полученных результатов для медицинской науки и практики

На основании проведенного исследования разработан диагностический алгоритм прогнозирования наличия рака толстой кишки, основанный на трех легко определяемых маркерах (возраста, уровне экспрессии микроРНК-21 в слюне и плазме крови), который не уступает используемому современному методу неинвазивной диагностики, а даже превосходит его у пациентов высокого риска.

Исследование Киселевой Е.В. открывает новые перспективы улучшения результатов диагностики социально-значимого заболевания, подтверждает необходимость дальнейшего изучения и представляет безусловный интерес для практического здравоохранения.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные результаты диссертационного исследования имеют научно-прикладной характер и могут быть внедрены в практическую работу многопрофильных стационаров и амбулаторного звена, а также учебную деятельность на онкологических и терапевтических кафедрах.

Вышеописанные результаты внедрены в деятельность онкологических отделений НИИ хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ.

Замечания по диссертации

Принципиальные замечания по диссертационной работе отсутствуют. В диссертации встречаются некоторые стилистические неточности, однако они не снижают его ценность и не сказываются на общей положительной оценке представленной работы. При изучении работы возникли следующие вопросы:

1. Как объяснить наличие отличий по уровню микроРНК-21 в зависимости от критерия Т в слюне и их отсутствие в плазме крови?
2. Почему не проводили определение уровня микроРНК-21 в опухолевых и условно-нормальных тканях?

Заключение

Диссертационное исследование Киселевой Елены Владимировны «Роль микроРНК-21 в диагностике колоректального рака» представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. - Онкология, лучевая терапия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований содержится решение научной задачи по улучшению диагностики колоректального рака, что имеет существенное значение для онкологии. По своей актуальности, научной новизне, объему и уровню проведенных исследований, практической значимости полученных результатов диссертационная работа Киселевой Е.В. соответствует всем требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации №415 от 18.03.2023 г.), предъявляемым к диссертационным

