

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента Раскина Григория Александровича на диссертационную работу Киселевой Елены Владимировны на тему: «Роль микроРНК-21 в диагностике колоректального рака», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6 – онкология, лучевая терапия.

### **Актуальность темы исследования**

Колоректальный рак (КРР) является одним из наиболее часто диагностируемых злокачественных новообразований во всем мире. Смертность от КРР остается высокой из-за поздней диагностики или отсутствия эффективного варианта лечения. Используемые в настоящее время методы неинвазивной диагностики обладают недостаточной чувствительностью и специфичностью, тогда как наиболее надежным методом диагностики на сегодняшний день, в основном, является колоноскопия, инвазивная и неприятная для пациентов процедура с риском развития осложнений.

Следовательно, на сегодняшний день, существует большая потребность в изучении новых эффективных неинвазивных методов диагностики КРР на основании биомаркеров, которые помогут обнаружить колоректальный рак с высокой точностью.

МикроРНК представляют собой небольшие эндогенные некодирующие РНК, которые могут регулировать экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. В последнее время появляется все больше доказательств того, что микроРНК играют жизненно важную роль во многих биологических процессах, таких как рост клеток, дифференцировка, апоптоз, инвазия и метастазирование. Учитывая их критическое участие в развитии опухолей за счет онкогенных или опухолесупрессивных свойств, было показано, что измененные профили микроРНК связаны с канцерогенезом и

опухолевой прогрессией. Следовательно, микроРНК могут быть полезными биомаркерами для раннего выявления рака.

МикроРНК-21 выделяется как наиболее репрезентативный биомаркер, поскольку он широко изучался в ряде исследований многочисленных видов рака. Было проведено значительное количество исследований по использованию экспрессии микроРНК-21 для различения пациентов с КРР и нормальным контролем, что свидетельствует о больших перспективах микроРНК-21 в качестве нового биомаркера при скрининге КРР.

Известно, что онкогенная микроРНК-21, может определяться в различных биологических жидкостях организма, в том числе и в слюне, а использование данной биологической жидкости, благодаря обширному кровоснабжению желез, перспективно для раннего выявления заболеваний.

Несмотря на очевидность сказанного, серьезного научного анализа этих вопросов на сегодняшний день не проводится или, по крайней мере, этих исследований явно недостаточно. Это еще раз подчеркивает актуальность настоящей работы.

### **Научная новизна исследования и его значение для практики**

Научно-исследовательская работа Киселевой Е.В. и выводы, сформулированные по её результатам, представляют значимую научную и практическую ценность. В диссертационном исследовании произведен анализ уровней экспрессии микроРНК-21 не только в плазме крови, но и в такой биологической жидкости как слюна у пациентов с колоректальным раком. Настоящее исследование – единственная работа, в которой доказано повышение уровня экспрессии микроРНК-21 в слюне при колоректальном раке. В научном и практическом отношении важны выявленные автором зависимости повышения уровня экспрессии микроРНК-21 в слюне при небольшой глубине инвазии опухоли и сочетание повышения уровня экспрессии микроРНК-21 в плазме и слюне при онкологическом процессе в

толстой кишке. Для дальнейшего прогнозирования риска колоректального рака выполнен однофакторный и регрессионный анализы на основании трех легко определяемых маркеров (возраст, уровень экспрессии микроРНК-21 в плазме крови и в слюне). Разработан алгоритм прогнозирования колоректального рака с формированием рискованных классов и их ранжированием по уровню риска наличия опухолевого процесса, который при сравнении с используемым в настоящее время иммунохроматографическим тестом для определения скрытой крови в стуле ничуть не уступает последнему, а даже превосходит его у пациентов с высокой степенью риска колоректального рака.

### **Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных автором**

Достоверность и обоснованность научных положений, выносимых на защиту, не вызывает сомнений. Основные положения, выводы и рекомендации полностью обоснованы и логически вытекают из полученных автором данных. Работа написана ясным литературным языком, иллюстрирована таблицами и рисунками.

Обработка результатов проведена с использованием общепринятых статистических методов, что позволяет считать результаты и выводы работы достоверными. Выводы и практические рекомендации лаконичны и обоснованы, полностью соответствуют содержанию работы и не вызывают принципиальных возражений.

Объём исследований и наблюдений, теоретических расчётов достаточен для обоснования степени достоверности положений, выводов и практических рекомендаций, изложенных в диссертации.

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, из них 3 статьи в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть

опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук. Также автором получено свидетельство о регистрации базы данных № 2023620485 «Расчет уровней экспрессии микроРНК-21 и клинические характеристики пациентов с колоректальным раком и здоровых добровольцев».

### **Значимость результатов для науки и медицинской практики**

В проведенном Киселевлой Е.В. исследовании впервые проанализирован уровень экспрессии микроРНК-21 в слюне у пациентов с колоректальным раком. Путем этапного статистического анализа определены основные предикторы наличия колоректального рака, выполнен однофакторный и регрессионный анализ прогнозирования, разработан диагностический алгоритм прогнозирования онкологического процесса на основании трех легко определяемых маркеров (возраст, уровень экспрессии микроРНК-21 в плазме крови и в слюне). Также автором произведена оценка применения разработанного алгоритма в качестве скрининга на колоректальный рак в клинической практике, который не уступает используемым во всем мире иммунохроматографическим тестам на определение скрытой крови в стуле, а забор материала не требует подготовки, прост и легок в исполнении. Полученные автором данные позволят более подробно рассмотреть слюнные микроРНК в качестве диагностических маркеров солидных опухолей различной локализации в дальнейшем.

### **Содержание научно-квалификационного исследования, его оформление, структура**

Диссертационная работа изложена на 139 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений и

списка литературы (32 отечественных и 170 иностранных источника). Работа содержит 32 таблицы и 15 рисунков.

Во введении изложена актуальность проблемы, сформулированы цель, задачи исследования и основные положения, выносимые на защиту, а также научная новизна, практическая ценность и апробации полученных данных.

Глава 1 (обзор литературы) дает полное представление о современном состоянии проблемы и четко очерчивает круг нерешенных вопросов. В главе подробно изложены различные методы диагностики и скрининга на колоректальный рак. Помимо этого, освещена роль микроРНК и микро РНК-21 в частности, в качестве маркера диагностики колоректального рака.

В главе 2 (материалы и методы) представлен дизайн исследования, подробно описана клиническая характеристика исследуемых групп пациентов. Приведены критерии включения, исключения, описаны методы лабораторной и инструментальной диагностики, методика молекулярно-генетического исследования (всего 166 человек). Описаны методы статистической обработки данных.

В третьей главе проведен подробный анализ исследуемых групп пациентов. Произведен анализ уровней онкомаркеров, оценка иммунохроматографического теста на определение скрытой крови в стуле у пациентов с колоректальным раком. Анализ уровней экспрессии микроРНК-21 в плазме крови и слюне в исследуемых группах с последующим проведением анализа взаимосвязей уровней экспрессии микроРНК-21 с некоторыми клиническими характеристиками исследуемых групп.

В четвертой главе проведен анализ уровня экспрессии микроРНК-21 в слюне и плазме крови как метода диагностики и прогнозирования опухолевого процесса. Определены основные предикторы наличия опухоли и произведен регрессионный анализ прогнозирования опухолевого процесса. Построенная модель прогнозирования наличия онкологического процесса на основе уровня экспрессии С-21, по результатам исследования, хорошо показала себя при КРР. Построенный далее алгоритм диагностики

колоректального рака, основанный на трех наиболее значимых маркерах (возраст, уровень экспрессии микроРНК-21 в слюне и плазме кров) обладает высоким прогнозным качеством. Проведенный далее сравнительный анализ предложенного диагностического алгоритма ничем не уступает иммунохроматографическому тесту на определение скрытой крови в стуле, а даже превосходит последний у пациентов с высоким риском наличия рака толстой кишки

В заключении подведены итоги выполненной работы. Выводы и практические рекомендации вытекают из данных, полученных в результате исследования, являются обоснованными, соответствуют поставленным задачам, практические рекомендации соотнесены с полученными данными и логично вытекают из них.

Автореферат в полной мере отражает содержание диссертационной работы, оформлен с соблюдением ГОСТ.

В ходе анализа диссертационного исследования возник ряд вопросов, требующих уточнения:

1. Имеются ли какие-то данные по проспективному изучению микроРНК для скрининга КРР?

2. Производился ли сравнительный анализ результатов ПЦР диагностики с другими методами оценки уровня экспрессии микроРНК?

Поставленные вопросы не снижают высокую оценку работы в целом.

### **Заключение**

Диссертационное исследование Киселевой Елены Владимировны на тему «Роль микроРНК-21 в диагностике колоректального рака» является законченной научно-квалифицированной работой. Полученные результаты, несомненно, представляют большое значение для практической онкологии. В ходе исследования диссертантом впервые определен и проанализирован

уровень экспрессии микроРНК-21 в слюне у пациентов с колоректальным раком. Показана возможность применения данного маркера в качестве дополнительного метода неинвазивной диагностики опухолей толстой кишки.

Представленная работа 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 №12 от 18.03.2023 г), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, доцент,  
Заместитель главного врача по лабораторной медицине  
ООО "Лечебно – диагностический  
центр Международного института  
биологических систем им. Сергея Березина»



Г.А. Раскин

тел.: +7(812)2440631

эл. адрес: raskin@ldc.ru

Подпись д.м.н. доцента Г.А. Раскина заверяю.

Генеральный директор ООО «ЛДЦ МИБС»

Архипкина М.М.

Юридический адрес учреждения ООО «ЛДЦ МИБС»:

Россия, 194354, г. Санкт-Петербург, ул. Есенина, д.2, корпус 3, лит А.

Тел: (812) 244-04-14 эл. почта: histolab@ldc@mail.ru.

«1» 09 2023г.