

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Кащенко Виктора Анатольевича 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 диссертационного исследования

Колоректальный рак является одним из наиболее распространенных видов рака, диагностируемых у людей во всем мире, и в течение многих лет он входит в тройку основных причин смерти у онкологических больных. Рекомендуемые клинические скрининговые тесты, такие как колоноскопия (золотой стандарт), иммунохимический анализ кала, анализ кала на скрытую кровь и сигмоидоскопия, помогают снизить смертность в целом, но их недостатки, такие как инвазивность, высокая цена и низкая чувствительность и специфичность, ограничивают их применение.

Благодаря развитию новых стратегий скрининга в последние десятилетия, таких как компьютерная томографическая, колонография и капсульная эндоскопия, новые биомаркеры в различных жидкостях организма, постепенно улучшается диагностика пациентов с КРР, но тем не менее, выживаемость остается низкой, прогноз неблагоприятным.

Как важные участники патологического процесса различных видов рака, в том числе и колоректального рака, в связи с прямой или косвенной связью их биогенеза с первичными или вторичными опухолями, в последнее время исследованы биомаркеры в жидких биоптатах, включая циркулирующие опухолевые клетки, микроРНК плазмы/сыворотки, внеклеточные везикулы.

С тех пор, как десятилетия назад микроРНК впервые были обнаружены у *C. elegans*, было идентифицировано огромное количество их генов-

мишеней в растениях и животных, тканях и клетках. Их дисфункции или изменения в последовательности или уровне экспрессии вовлечены в патогенез многочисленных заболеваний человека, в том числе и рака, где микроРНК участвуют в регуляции генов от инициации, прогрессирования и рецидива до метастазирования как онкогены или супрессоры опухолей, в зависимости от их целей.

В экспериментах на клеточных линиях и образцах рассеченной ткани наблюдались повышенные уровни экспрессии микроРНК на пролиферацию и апоптоз различных типов клеток, включая клетки рака толстой кишки. В нескольких исследованиях также сообщалось о различиях и изменениях уровня экспрессии микроРНК, включая микроРНК-21, в плазме между пациентами с КРР и здоровыми людьми, а также у пациентов до и после лечения, что свидетельствует о значительной корреляции между КРР и активацией экспрессии микроРНК-21 в пораженной ткани и жидкой биопсии.

Прогностическая роль микроРНК, также была показана в нескольких других исследованиях, что указывает на значительную связь между экспрессией микроРНК и некоторыми клинико-патологическими параметрами, такими как места и глубина обнаруженных инвазий, статус рецидива, прогрессирование заболевания и метастазирование, TNM классификации и стадии рака по Дюку.

Многообещающие возможности циркулирующих биомаркеров (циркулирующие опухолевые клетки, микроРНК и экзосомы) обладают некоторыми преимуществами, такими как легкая доступность, потенциал персонализированного биомаркера, изобилие, стабильность, простота измерения в жидкостях организма и экономическая эффективность.

Диссертационное исследование Е.В. Киселевой направлено на изучение уровня экспрессии микроРНК-21 в слюне и плазме крови, как маркеров диагностики колоректального рака и дальнейшую разработку диагностического алгоритма основанного на трех легко определяемых маркерах (возрасте, уровне экспрессии микроРНК-21 в слюне и в плазме

крови) с формированием рискованных классов и их ранжированием по уровню риска наличия опухолевого процесса в толстой кишке.

Выявленная автором отрицательная корреляция между уровнем экспрессии микроРНК-21 в слюне и категорией Т классификации TNM может говорить о возможности применения данного маркера в качестве неинвазивного скринингового теста. Что подчеркивает перспективность данного исследования в научном и практическом отношении.

Научно-практическая значимость диссертационной работы

В настоящей работе проведено комплексное научное исследование уровня экспрессии микроРНК-21 не только в плазме крови, но и в слюне при помощи метода полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией. Исследование экспрессии микроРНК-21 в слюне, ввиду доступности биоматериала, является перспективным в ранней диагностике колоректального рака, а также может использоваться в качестве мониторинга неограниченное количество раз.

Разработанный на основании полученных данных алгоритм прогнозирования колоректального рака наиболее эффективен, в сравнении с используемым в настоящее время неинвазивным методом диагностики, иммунохроматографическим тестом на определение скрытой крови в стуле и может быть применена в клинической практике.

Полученные в процессе проведения диссертационного исследования Киселевой Е.В. результаты имеют важное научно-практическое значение в области онкологии.

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

Диссертационная работа Киселевой Елены Владимировны является клиническим исследованием, посвящена важной проблеме современной онкологии - улучшению результатов ранней диагностики колоректального рака. Диссертация сформирована в традиционном стиле, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Материалы диссертационного исследования изложены на 139 страницах машинописного текста, содержит 32 таблицы и 15 рисунков. Список литературы включает 202 источника, из них 32 отечественных и 170 зарубежных. По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, получено 1 свидетельство о регистрации базы данных № 2023620485 «Расчет уровней экспрессии микроРНК-21 и клинические характеристики пациентов с колоректальным раком и здоровых добровольцев» от 06. 02. 2023 г.

Во введении отражены актуальность и степень разработанности темы, сформулированы цели и задачи, научная новизна, практическая значимость, методология исследования; приведены степень достоверности работы, положения, выносимые на защиту.

В первой главе («Обзор литературы») выполнен обзор научной литературы, описывающий текущее состояние рассматриваемой темы. В обзоре приводятся данные по эпидемиологии злокачественных опухолей толстой кишки в России и мире. Представлены методы диагностики, скрининга используемые в настоящее время во всем мире. Описаны микроРНК, стимулирующие и подавляющие опухолевую прогрессию при колоректальном раке. Отражена роль отдельных микроРНК в качестве диагностических маркеров при опухолях толстой кишки.

В главе 2 («Материалы и методы») лаконично и понятно представлен клинический материал (n=166) с распределением пациентов по группам. Описаны использовавшиеся для верификации вида патологии лабораторные и инструментальные методы диагностики. Подробно изложена методика молекулярно-генетического исследования.

Глава 3 посвящена анализу неинвазивных методов диагностики колоректального рака (онкомаркеры, иммунохроматографический тест на определение скрытой крови в стуле, уровни экспрессии микроРНК-21 в слюне и плазме крови). Произведен анализ взаимосвязей уровней экспрессии микроРНК-21 в слюне и плазме крови с некоторыми характеристиками опухолевого процесса в исследуемых группах пациентов. В группе пациентов с колоректальным раком (n=65) отмечена отрицательная корреляция между уровнем экспрессии микроРНК-21 в слюне и категорией T классификации TNM, что говорит о возможности применения С-21 для ранних стадий колоректального рака.

Глава 4 посвящена оценке уровня экспрессии микроРНК-21 плазмы крови и слюны в качестве маркера диагностики колоректального рака. Выполнен однофакторный анализ и регрессионный анализ прогнозирования колоректального рака. Отмечено преимущество микроРНК-21 слюны в качестве маркера диагностики колоректального рака. Произведено формирование рискованных классов и разработка алгоритма диагностики основанного на определении 3х легко определяемых маркерах (возраст, уровень экспрессии микроРНК-в слюне и плазме крови). При сравнительной оценке разработанного алгоритма диагностики и неинвазивного скринингового теста на определение скрытой крови в стуле выявлено превосходство последнего в группе высокого риска наличия колоректального рака.

Обоснованность выводов и практических рекомендаций

Выводы и практические рекомендации диссертации вытекают из данных, полученных в результате исследования. Публикации отражают основные положения работы, проведенной соискателем.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Диссертация не лишена мелких недочетов, что не сказывается на общей положительной оценке представленной работы. Диссертация оформлена в соответствии с требованиями ВАК РФ.

В ходе анализа диссертационного исследования возникло 2 вопроса:

1. Чем может быть обусловлено повышение уровня экспрессии микроРНК-21 в слюне при ранних стадиях колоректального рака?
2. Какая стоимость исследования микроРНК-21 в слюне и в плазме крови, и как часто можно выполнять данное исследование?

Заключение

Диссертационная работа Киселевой Елены Владимировны на тему «Роль микроРНК-21 в диагностике колоректального рака», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, является научным квалификационным трудом, в котором с позиций современного уровня развития медицинских знаний и технологий автором предложено решение одной из проблем современной онкологии.


Работа имеет научную новизну и практическую значимость. Основные положения диссертации и выводы являются научно обоснованными.

Работа отвечает 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, профессор,
заместитель генерального директора
по научно- образовательной работе,
главный хирург ФГБУ СЗОНКЦ
им. Л.Г. Соколова ФМБА России



В.А. Кащенко

тел.: +7 911 928 95 25

эл. адрес: surg122@yandex.ru

Подпись д.м.н. профессора В.А. Кащенко заверяю.



Юридический адрес учреждения ФГБУ СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова ФМБА
России:

Россия, 194291, г. Санкт-Петербург, пр. Культуры, д.4

Тел: (812) 292-32-55 эл. Почта: infomed@med122.com

«13» 09 2023г.