**Киселева Елена Владимировна**

 **дата защиты 10. 10. 2023г.**

Тема диссертации: «Роль микроРНК-21 в диагностике колоректального рака» по специальности 3.1.6 – онкология, лучевая терапия, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человек – все по специальности 3.1.6 – онкология, лучевая терапия, участвовавших в заседании из 28 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 21, против - 0, недействительных бюллетеней – нет



ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.033.01, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. ПЕТРОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК КИСЕЛЕВОЙ ЕЛЕНЫ ВЛАДИМИРОВНЫ

 аттестационное дело №\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

 решение диссертационного совета от 10.10.2023 № 31

О присуждении Киселевой Елене Владимировне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Роль микроРНК-21 в диагностике колоректального рака» по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия принята к защите 07.08.2023, протокол №19 диссертационным советом 21.1.033.01, созданным на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. Приказ №105/нк от 11.04.2012).

Соискатель Киселева Елена Владимировна, дата рождения 22.10.1984 г., в 2008 году окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по специальности «Лечебное дело». В 2009 году окончила интернатуру по специальности «Хирургия» в ГОУ ВПО СПбГМУ имени И.П. Павлова Росздрава. В 2011 году окончила ординатуру по специальности «Хирургия» в ГБОУ ВПО СПбГМУ им. И.П. Павлова Минздравсоцразвития России. В 2015 году прошла цикл профессиональной переподготовки по специальности «Онкология» в ГБОУ ВПО СПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

С 2011 года по настоящее время Киселева Е.В. работает врачом-хирургом отделения №4 (неотложной хирургии) НИИ хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России

Справка № 13-03/04 от 24.03.2023г. о сдаче кандидатских экзаменов выдана ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Диссертация выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра онкологии ФПО

Научный руководитель:

- доктор медицинских наук, доцент, Захаренко Александр Анатольевич, заведующий кафедрой онкологии факультета последипломного образования ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Официальные оппоненты:

- Кащенко Виктор Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заместитель Генерального директора по научно-образовательной работе, главный хирург федерального государственного бюджетного учреждения «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства» (Санкт-Петербург);

- Раскин Григорий Александрович – доктор медицинских наук, доцент, заместитель главного врача по лабораторной медицине Общества с ограниченной ответственностью «Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем им. Сергея Березина» (Санкт-Петербург).

Официальные оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ростов-на-Дону), в своем положительном отзыве, подписанным кандидатом медицинских наук Новиковой Инной Арнольдовной, заместителем генерального директора по науке ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, указала, что 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 № 842 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации №415 от 18.03.2023), 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.

Соискатель имеет 7 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 6 работ, из них 2 входят в международную реферативную базу данных и систему цитирования Scopus. В федеральной службе по интеллектуальной собственности Российской Федерации получено свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023620485. «Расчет уровней экспрессии микроРНК-21 и клинические характеристики пациентов с колоректальным раком и здоровых добровольцев»: № 2023620189 : заявл. 27.01.2023 : опубл. 06. 02. 2023г.

Основные работы:

1. Киселева, Е.В. Модель прогнозирования колоректального рака, основанная на определении уровня экспрессии микроРНК-21 в слюне и плазме / Е.В. Киселева, Ф.С. Нефедьев, А.А. Захаренко, М.И. Зарайский // Вопросы онкологии. – 2022. – Т. 68, № 5. – С. 622-627. doi: 10.37469/0507-3758-2022-68-5-622-627. Авторский вклад 85%. *В статье оценены уровни экспрессии микроРНК-21 в слюне и плазме крови у пациентов с колоректальным раком и здоровых добровольцев. Выявлены наиболее значимые факторы, указывающие на риск наличия колоректального рака с последующим проведением однофакторного анализа прогнозирования данной онкологической патологии, а также разработан диагностический алгоритм прогнозирования колоректального рака, основанный на трех легко определяемых маркерах (возраст, уровень экспрессии микроРНК-21 в слюне и в плазме крови).*
2. Sazanov, A.A. Plasma and saliva miR-21 expression in colorectal cancer patients. / A.A. Sazanov, E.V. Kiselyova, A.A. Zakharenko, M.N. Romanov, M.I. Zaraysky // J. Appl. Genet. – 2017. – Vol. 58, № 2. – P. 231-237. doi: 10.1007/s13353-016-0379-9. Авторский вклад 80%. *В исследовании продемонстрирована методика, применяемая для оценки уровня экспрессии микроРНК, в том числе и микроРНК-21 в слюне и в плазме крови, определены уровни экспрессии микроРНК-21. Отмечено повышение уровня экспрессии микроРНК-21 при колоректальном раке в отличии от контрольной группы. Так же отмечено повышение уровня экспрессии микроРНК-21 при начальных стадиях колоректального рака.*

 Материалов или отдельных результатов, используемых в диссертации без ссылок на авторов и (или) источников заимствования, нет. Недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, отсутствуют.

На автореферат поступило 3 отзыва от:

- доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки РФ, заслуженного врача РФ, лауреата Премии правительства РФ в области науки и техники Ханевича Михаила Дмитриевича, главного хирурга Санкт- Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская Мариинская больница» (Санкт- Петербург);

- доктора медицинских наук Привалова Алексея Валерьевича, профессора кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Челябинск);

- доктора медицинских наук, профессора Царькова Петра Владимировича, заведующего кафедрой хирургии института клинической медицины, директора Клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва).

Отзывы положительные, не содержат замечаний.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что они являются ведущими специалистами по теме представленной диссертации и дали свое согласие, а ведущей организации – тем, что она является ведущей научной организацией в области онкологии.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

**- определены** уровни экспрессии микроРНК-21 в плазме крови и в слюне у пациентов с колоректальным раком и здоровых добровольцев;

**- определена** корреляционная прямая связь между уровнем экспрессии микроРНК-21 в плазме крови и в слюне и обратная корреляционная связь между критерием «Т» классификации TNM и уровнем экспрессии микроРНК-21 в слюне;

**- определены** наиболее значимые предикторы опухолевого процесса в толстой кишке;

 **-** **определена** чувствительность и специфичность микроРНК-21 в слюне и плазме крови в качестве маркеров колоректального рака;

 **- произведен** однофакторный анализ прогнозирования колоректального рака;

 **- произведен** регрессионный анализпрогнозирования колоректального рака;

 - **разработан** диагностический алгоритм прогнозирования с формированием рисковых классов колоректального рака, основанный на трех наиболее значимых факторах (возраст, уровень экспрессии микроРНК-21 в плазме крови и в слюне);

 - **произведен** сравнительный анализ предложенного диагностического алгоритма колоректального рака с используемым в практике иммунохроматографическим тестом на определение скрытой крови в стуле (Fecal Occult Blood Test).

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

 - **доказаны** положения, вносящие вклад в расширение представлений о уровне экспрессии микроРНК-21 в жидкостной биопсии при колоректальном раке;

 - **изложены** положения о наличии высокого уровня экспрессии микроРНК-21 в слюне при начальных (Тin situ, T2) стадиях колоректального рака, что позволяет рассматривать возможное применение данного метода неинвазивной диагностики в качестве скрининга;

 - **доказана**  достаточно высокая чувствительность и специфичность и прогнозное качество предложенного диагностического алгоритма, основанного на трех легко определяемых маркерах (возраст, уровень экспрессии микроРНК-21 в слюне и плазме крови) и его использование как дополнительного метода неинвазивной диагностики колоректального рака.

Значение полученных результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

 - **определены** дальнейшие перспективы использования микроРНК в качестве диагностических маркеров в жидкостной биопсии при онкологических заболеваниях;

- **представлены** практические рекомендации, направленные на повышение эффективности диагностики колоректального рака;

 - **разработан** оптимальный диагностический алгоритм прогнозирования колоректального рака, основанный на трех легко определяемых маркерах.

Результаты исследования внедрены и используются в практической деятельности онкологических отделений НИИ хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России (акт внедрения от 13.03.2023). Полученные результаты исследования могут быть также использованы в лекциях и практических занятиях по онкологии, на кафедрах онкологии медицинских ВУЗов и научной деятельности исследовательских учреждений.

Достоверность результатов работы подтверждается достаточным объемом выборок: проанализированы клинические, лабораторно- инструментальные и патоморфологические данные 65 пациентов с морфологически верифицированным колоректальным раком Tin situ-4N0-2M0-1, подлежащие хирургическому лечению с использованием современных методов, учитывая международные рекомендации и 66 здоровых добровольцев, которым выполнялось необходимое лабораторное, инструментальное и физикальное обследование с целью исключения онкологического процесса, декомпенсации хронических заболеваний и заболеваний воспалительного характера, а также обработкой полученных данных с применением корректных методов статистического анализа.

Личный вклад соискателя заключается в непосредственном участии на всех этапах проведения научно-исследовательской работы. Автором самостоятельно разработаны дизайн, цели и задачи, а также сформулированы выводы проспективного исследования. Автор лично осуществлял сбор информации по теме диссертации, подборе, лабораторном и клиническом обследовании пациентов исследуемых групп. Под руководством д.м.н., профессора М.И. Зарайского автор лично участвовал в проведении молекулярно-генетического исследования: осуществлял забор и подготовку клинических образцов, выделение тотальной рибонуклеиновой кислоты, проводил реакцию обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции. Автором лично осуществлялась обработка и систематизация полученных результатов обследования пациентов с последующим составлением электронной базы данных. Автор самостоятельно осуществлял статистическую обработку полученных данных с последующим оформлением результатов исследования. Автором лично разработан и внедрен в клиническую практику на онкологических отделениях НИИ хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России алгоритм диагностики колоректального рака, основанный на трех наиболее значимых факторах (возраста, уровне экспрессии микроРНК-21 в слюне и плазме крови). Так же автором самостоятельно проводилась подготовка публикаций, апробация работы на Российских и международных конференциях.

На заседании 10.10.2023 диссертационный совет пришёл к выводу, что в диссертации Киселевой Елены Владимировны на тему «Роль микроРНК-21 в диагностике колоректального рака» по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия решена актуальная научная и практическая задача по оптимизации методов неинвазивной диагностики колоректального рака.

Диссертационный совет принял решение присудить Киселевой Елене Владимировне степень кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

 При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве – 21 человека, из них докторов наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия – 21 участвовавших в заседании, из 28 человек, проголосовали: за – 21, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор,

член-корреспондент РАН Беляев Алексей Михайлович

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук Филатова Лариса Валентиновна

10.10.2023