

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы М. В. Захаренко «Молекулярно-генетические исследования в оптимизации диагностики колоректального рака», представленной на соискание степени кандидата наук по специальности 3.1.6 «Онкология, лучевая терапия».

Диссертационная работа М. В. Захаренко посвящена изучению возможностей использования профиля экспрессии генов в кишечном эпителии для скрининга и диагностики рака толстой кишки. В настоящее время колоректальный рак занимает в России третье место по встречаемости среди онкологических заболеваний, при этом в большинстве случаев его выявление происходит на поздних стадиях. Таким образом, эффективный метод выявления колоректального рака на ранних стадиях развития заболевания является высоко востребованным, а диссертационная работа М. В. Захаренко является актуальной и своевременной.

Большинство молекулярно-генетических диагностических методов в онкологии сейчас основаны на анализе мутационного профиля опухолевых клеток. В немалой степени это происходит из-за того, что ДНК является более доступной и устойчивой по сравнению с РНК, которую для анализа экспрессии генов использовала в своей работе М. В. Захаренко. Хотя детекция онкогенных мутаций хорошо зарекомендовала себя в качестве диагностического подхода, экспрессионный профиль клеток кишечного эпителия является очень привлекательной мишенью для разработки новых методов диагностики, поскольку многие канцерогенные события имеют эпигенетический характер и затрагивают регуляцию генов без изменения наследственного материала клеток. Кроме того, рак способен вызывать иммунологические изменения, также не имеющие мутационной природы. Несмотря на перспективность изучения экспрессионного профиля для изучения и диагностики рака, серьёзным препятствием являются технические сложности работы с РНК, которые затрудняют сбор материала, достаточного для анализа.

Начиная с 2011 года, М. В. Захаренко удалось накопить и проанализировать уникальный материал от более чем полутысячи пациентов, представленным в виде РНК кишечного эпителия толстой кишки различной локализации. В работу были включены образцы пациентов трёх хорошо представленных групп: условно здоровых доноров, пациентов с полипами толстой кишки и пациентов с колоректальным раком. Всего методом количественной ОТ-ПЦР М. В. Захаренко проанализировала почти тысячу образцов, в каждом из которых охарактеризован профиль экспрессии 65 генов, участвующих в пролиферации, межклеточной коммуникации, апоптозе, иммунном ответе. В диссертационной работе М. В. Захаренко также охарактеризовала профиль экспрессии генов в кишечном эпителии различных отделов толстой кишки, а также

возрастные изменения этого профиля. Кроме того, М. В. Захаренко проанализировала связь между различными гистологическими характеристиками опухоли с экспрессионным профилем в морфологически неизменённом кишечном эпителии.

Благодаря тщательному подходу к сбору материала, грамотной организации групп сравнения, прекрасно подобранной панели генов и многолетней планомерной работе, М. В. Захаренко удалось убедительно продемонстрировать, что характеристика экспрессионного профиля кишечного эпителия, взятого даже на большом удалении от очага поражения, позволяет с высокой точностью выявить пациентов с колоректальным раком. М. В. Захаренко также показала, что для диагностики колоректального рака с использованием соскоба кишечного эпителия ампулярного отдела прямой кишки перспективно использовать профиль экспрессии генов, участвующих в иммунном ответе (*CD56, IL7, TLR2, IL8, GNLY, TNFa*) и регуляции пролиферации (*MYC, P16INK4A, HER2, CCNB1*). Полученные результаты опубликованы в 4 статьях в отечественных рецензируемых журналах, таких, например, как «Биомедицинская химия» или «Успехи молекулярной онкологии». Таким образом, диссертационная работа М. В. Захаренко имеет как фундаментальное, так и практическое научное значение и является прекрасным примером длительного эксперимента, выполненного на сложном клиническом материале.

В заключение следует отметить, что диссертационная работа М. В. Захаренко соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства РФ №335 от 21 апреля 2016 г., №748 от 02 августа 2016 г., №650 от 29 мая 2017 г., №1024 от 28 августа 2017 г. и №1168 от 01 октября 2018 г., №426 от 20 марта 2021 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.6. «Онкология, лучевая терапия».

10.01.2022

Ведущий научный сотрудник
лаборатории клеточной биологии
ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России, к.б.н.

А. Н. Богомазова

Подпись заверяю:

ученый секретарь
ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России, к.б.н.



Т. Н. Грибова

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины федерального медико-биологического агентства" 119435, г. Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1а, Тел./факс: +7 (499) 246-44-09, e-mail: info@rcpcm.org

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Захаренко М. В. на тему «Молекулярно-генетические исследования в оптимизации диагностики колоректального рака», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

В диссертационной работе автором показано, что молекулярный фенотип слизистой оболочки толстой кишки отличается в различных анатомических отделах толстой кишки. Были выявлены достоверные отличия уровня экспрессии мРНК генов, что предполагает участие разных молекулярных механизмов поддержания гомеостаза в прямой и ободочной кишке, которые отражают физиологические процессы и определяют молекулярные фенотипы данных отделов. Дискриминантный анализ позволил определить особый молекулярный фенотип прямой кишки, классифицирующийся с точностью 100% и достоверное изменение профиля экспрессии в зависимости от возраста. Автором доказано, что уровень экспрессии в морфологически неизменной ткани при полипозе достоверно различается в отделах толстой кишки и коррелирует со степенью дисплазии и гистологическим типом полипа. Показано, что уровень экспрессии в морфологически неизменных тканях при колоректальном раке достоверно различается в отделах толстой кишки и коррелирует с клинико-морфологическими особенностями опухоли. Получены достоверные отличия профилей экспрессии морфологически неизменных тканей при различной патологии толстого кишечника. Проведенное автором исследование экспрессионного профиля клеточного материала соскобов прямой кишки, позволило дифференцировать наличие полипоза, колоректального рака, неспецифического язвенный колита в толстой кишке, что может быть использовано для скрининга и дифференциальной диагностики патологии в толстом кишечнике.

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из изложенного материала и подтверждают положения, выносимые на защиту, соответствуют цели и задачам исследования.

Основные результаты работы представлены в 10 научных работах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России и 6 тезисах в материалах научных конференций.

Результаты исследования внедрены в клиническую практику научно-исследовательского отдела хирургии и хирургических технологий в онкологии ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ.

Принципиальных замечаний к оформлению и содержанию автореферата диссертации Захаренко Маргариты Владимировны нет.

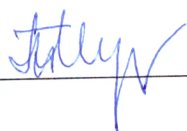
Диссертация полностью соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. №842 от 24 сентября 2013 ((в редакции постановлений Правительства РФ от 21

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, от 20 марта 2021 года №426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Даю свое согласие на сбор, обработку, хранение и передачу персональных данных в диссертационный совет 21.1.032.01 (Д 001.017.01), созданный на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Отзыв составлен старшим научным сотрудником лаборатории молекулярной генетики сложно наследуемых заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», кандидатом медицинских наук

Музаффаровой Татьяной Александровной

 / Музаффарова Татьяна Александровна/

Подпись к.м.н. Музаффаровой Т.А. заверяю:
Ученый секретарь
Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Медико-генетический
научный центр имени академика Н.П. Бочкова»,
кандидат медицинских наук



 / Воронина Екатерина Сергеевна /

Сведения об организации:

Федеральное государственное
бюджетное научное учреждение
«Медико-генетический научный центр
имени академика Н.П. Бочкова»

Адрес организации: 115522, Москва, ул. Москворечье, д. 1

Телефон: +7 (499) 324-12-39, Сайт организации: www.med-gen.ru

e-mail: mgnc@med-gen.ru