

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.032.01 (Д 001.017.01),  
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО  
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. БЛОХИНА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО  
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА  
БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от «20» января 2022г., № 1

О присуждении Захаренко Маргарите Владимировне, гражданке  
Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Молекулярно-генетические исследования в оптимизации  
диагностики колоректального рака» по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая  
терапия («биологические науки») принята к защите 7 октября 2021 года, протокол  
№ 23, диссертационным советом 21.1.032.01 (Д 001.017.01), созданным на базе  
федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный  
медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва, 115522,  
Каширское шоссе, д.24, Приказ о создании диссертационного совета №105/нк от  
11.04.2012 г).

Соискатель Захаренко Маргарита Владимировна, «18» августа 1972 года  
рождения.

В 2015 году соискатель окончила федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего профессионального образования  
«Московский государственный гуманитарный университет имени М.А. Шолохова  
по специальности «Биология».

С 2016 года работает в должности младшего научного сотрудника  
лаборатории иммунологии и онкоцитологии научно-исследовательского отдела  
молекулярной биологии и экспериментальной терапии опухолей федерального

государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена в лаборатории иммунологии и онкоцитологии научно-исследовательского отдела молекулярной биологии и экспериментальной терапии опухолей федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор, Боженко Владимир Константинович, федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научно-исследовательский отдел молекулярной биологии и экспериментальной терапии опухолей, заведующий.

**Официальные оппоненты:**

Кармакова Татьяна Анатольевна, доктор биологических наук, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А.Герцена - филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение прогноза эффективности консервативного лечения, ведущий научный сотрудник;

Лядов Владимир Константинович, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра онкологии и паллиативной медицины имени академика А.И. Савицкого, доцент,

дали положительные отзывы о диссертации.

**Ведущая организация** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный



медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном отзыве, подписанном Вальковым Михаилом Юрьевичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии и утвержденном Горбатовой Любовью Николаевной, доктором медицинских наук, профессором, директором ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск), указала, что диссертация является законченной, научно-квалификационной работой, в которой осуществлено решение актуальной задачи – определена оптимальная панель диагностических биомаркеров и предложен алгоритм применения полученной панели в обследовании пациентов с патологией в толстой кишке, что имеет существенное значение для онкологии. Диссертационная работа полностью соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней» №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, и ее автор заслуживает искомой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Соискатель имеет 36 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 16 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 10 работ.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах. Научные публикации написаны в соавторстве, при личном вкладе соискателя не менее 75%, общий объем научных изданий составляет 2,75 печатных листов. Статьи соискателя имеют научно-теоретический и научно-практический характер. В опубликованных работах отражены возможности использования анализа профиля экспрессии генов в кишечном эпителии для диагностики патологических процессов в толстой кишке и скрининга рака толстой кишки.

### **Наиболее значимые работы по теме диссертации:**

1. **Захаренко, М.В.** Исследование профилей экспрессии мРНК генов, участвующих в регуляции основных клеточных функций в неизменённом эпителии толстой кишки у здоровых доноров / М.В. Захаренко, В.К. Боженко, Я.Ю. Киселёва, Е.Л. Джикия, У.С. Станоевич, Т.М. Кулинич, Н.В. Мельникова, А.Л. Сенчукова, А.Б. Уракова, И.Б. Грунин, С.В. Гончаров, О.П. Близнюков, В.А.Солодкий // Биомедицинская химия. — 2021. — Т. 67 — № 4 — С.366-373.
2. Боженко, В.К. Фенотипические изменения в морфологически нормальной ткани опухолевого окружения. Диагностические перспективы / В.К. Боженко, **М.В. Захаренко**, С.В. Гончаров, У. Станоевич, Е.А. Кудинова, В.А. Солодкий // Клиническая лабораторная диагностика. — 2021. — Т.66. — № S4. — С. 17-18.
3. Солодкий, В.А. Скрининг колоректального рака: прошлое, настоящее, будущее / В.А. Солодкий, У. Станоевич, В.К. Боженко, **М.В. Захаренко**, С.В. Гончаров, Т.В. Крашихина, В.А. Рагимов, Е.Н. Гребенкин // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. — 2020. — Т.20. — № 2. — С. 144-161.
4. Боженко, В.К. Исследование уровня экспрессии гена TERT в слизистой оболочке толстой кишки при различной патологии / В.К. Боженко, **М.В. Захаренко**, Т.М. Кулинич, Е.Л. Джикия, А.Л. Сенчукова, У.С. Станоевич, И.Б. Грунин, Н.В. Мельникова, Т.В. Крашихина, О.П. Близнюков, С.В. Гончаров, Е.А. Кудинова // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. — 2020. — Т.20. — № 3. — С. 15-39.
5. Кулинич, Т.М. Исследование уровня экспрессии генов-маркеров пролиферативной активности в слизистой оболочке толстой кишки при различной патологии // Т.М. Кулинич, **М.В. Захаренко**, Е.Л. Джикия, А.Л. Сенчукова, У.С. Станоевич, И.Б. Грунин, Н.В. Мельникова, С.В. Гончаров, Т.В. Крашихина, Е.А. Кудинова, О.П. Близнюков, В.К. Боженко // Успехи молекулярной онкологии. — 2020. — Т.7. — №2. — С. 39-46.



6. Боженко, В.К. Сравнение экспрессии мРНК матричных металлопротеиназ в морфологически нормальной, неопластической и метастатической тканях толстого кишечника и в биоптатах здоровых доноров / В.К. Боженко, У.С. Станоевич, И.Д. Троценко, **М.В. Захаренко**, Я.Ю. Киселева, В.А. Солодкий // Биомедицинская химия. — 2018. — Т. 64. — № . — С. 46-52.

7. Солодкий, В.А. Исследование уровней экспрессии ключевых генов онкогенеза при колоректальном раке / В.А. Солодкий, У. Станоевич, **М.В. Захаренко**, В.К. Боженко, В.Д. Чхиквадзе, И.Д. Троценко, Т.В. Крашихина // Исследования и практика в медицине. — 2018. — Т.5. — № S2. — С. 74.

8. Солодкий, В.А. Клиническое применение молекулярно-генетических исследований при колоректальном раке / В.А. Солодкий, У. Станоевич, В.К. Боженко, **М.В. Захаренко**, И.Д. Троценко // Колопроктология. — 2017. — № S3 (61). — С. 65.

9. Станоевич, У. Изменение профиля экспрессии ключевых генов онкогенеза при различных стадиях колоректального рака / У. Станоевич, В.К. Боженко, **М.В. Захаренко**, И.Д. Троценко, Т.В. Крашихина, В.А. Солодкий // Злокачественные опухоли. — 2017. — Т. 7. — № 3S1. — С. 209.

10. Станоевич, У.С. Роль молекулярно-генетических исследований в планировании неoadьювантной химиолучевой терапии при раке прямой кишки // У.С. Станоевич, В.К. Боженко, **М.В. Захаренко**, С.В. Гончаров, В.А. Солодкий // Злокачественные опухоли. — 2016. — № 4S1 (21). — С. 258-259.

**На диссертацию и автореферат поступили отзывы из:**

федерального государственного бюджетного учреждения "Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины федерального медико-биологического агентства». Отзыв подписан ведущим научным сотрудником лаборатории клеточной биологии, кандидатом биологических наук, Богомазовой Александрой Никитичной. В отзыве указано, что диссертационная работа Захаренко М.В. имеет как фундаментальное, так и практическое научное значение и соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых

степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, (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;

федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова». Отзыв подписан Музаффаровой Татьяной Александровной, кандидатом медицинских наук, старшим научным сотрудником лаборатории молекулярной генетики сложно наследуемых заболеваний. В отзыве указано, что диссертация полностью соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, (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.

Отзывы целиком положительные, замечаний нет.

**Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что Кармакова Татьяна Анатольевна, доктор биологических наук и Лядов Владимир Константинович, доктор медицинских наук, выбраны из числа компетентных в соответствующей отрасли науки ученых, имеющих публикации в соответствующей сфере исследования. Оппоненты являются экспертами по специальности диссертации, имеющими публикации в соответствующей сфере исследования и давших на это свое согласие.**



Ведущая организация выбрана как центр, широко известный своими достижениями в области онкологии, способный определить научную и практическую ценность диссертации, и имеющий ученых, являющихся безусловными специалистами по теме защищаемой диссертации, что подтверждается наличием научных трудов по рассматриваемым в диссертации проблемам.

**Диссертационный совет отмечает**, что на основании выполненных соискателем исследований:

**Разработан** комплекс молекулярно-генетических методов анализа профиля экспрессии мРНК морфологически неизменной ткани слизистой толстой кишки при различной патологии (полипоз, колоректальный рак, неспецифический язвенный колит), позволяющий оптимизировать диагностику патологических процессов толстой кишки.

**Предложен** анализ молекулярно-генетического фенотипа морфологически неизменных тканей слизистой толстой кишки, позволяющий определять и дифференцировать патологический процесс.

**Доказано** наличие четкой дифференциации молекулярных фенотипов эпителиальных тканей различных отделов толстой кишки. Доказано, что уровень экспрессии генов в морфологически неизменных тканях при полипозе и раке толстой кишки достоверно различается в анатомических отделах и коррелирует с клинико-морфологическими особенностями заболевания. Исследование экспрессионного профиля 16 генов в соскобах кишечного эпителия из ампулярного отдела прямой кишки позволяет дифференцировать «норму» от рака с общей чувствительностью 86,3% при уровне специфичности 100%. Использование панели, включающей 31 ген, позволяет дифференцировать патологический процесс в толстой кишке (рак, полипы, неспецифический язвенный колит) со специфичностью 95%.

Полученные результаты могут являться основой для разработки программ скрининга и дифференциальной диагностики патологии в толстой кишке.

**Введено** в практику использование молекулярного метода определения фенотипов слизистой толстого кишечника в целях оптимизации диагностики различных патологических процессов.

**Теоретическая значимость исследования** обоснована тем, что:

**доказаны** значимость молекулярно-генетических исследований, а именно, фенотипических особенностей морфологически неизмененных тканей толстой кишки, определяемых на основании анализа экспрессионного профиля комплекса генов, для оценки индивидуальных характеристик патологического процесса.

Применительно к проблематике диссертации результативно **использован** метод оценки уровня экспрессии генов (ПЦР «в реальном времени») для определения молекулярных фенотипов тканей. Использованный комплекс методов статистической обработки, включающий стандартные параметрические и непараметрические методы, а также комплекс многомерных методов статистического анализа, позволил провести адекватный анализ результатов и получить достоверные выводы.

**Изложены** принципы использования экспрессионных данных для получения клинически значимых характеристик ткани толстой кишки.

**Раскрыты** принципиальные отличия экспрессии ряда генов в разных анатомических отделах толстой кишки в норме и при патологии, которые могут являться основой дифференцированного подхода к интерпретации данных молекулярно-генетического анализа, что раскрывает новые аспекты для фундаментального изучения процессов, сопровождающих развитие гиперпластических процессов толстого кишечника.

**Изучены** особенности экспрессии комплекса генов, отвечающих за функционально важные процессы в тканях толстой кишки: контроль пролиферации, апоптоз, дифференцировку и клеточное взаимодействие, показано, что обнаруженные отличия позволяют с высокой достоверностью дифференцировать анатомический отдел толстой кишки, а также тип гиперпластического процесса.



**Проведена модернизация** алгоритма обследования больных с новообразованиями и воспалительными процессами в толстой кишке, позволяющая повысить информативность проводимого обследования. Установленные фенотипические особенности слизистой оболочки прямой кишки могут являться основой малоинвазивного диагностического метода.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**

**Разработан и внедрен** в клиническую практику научно-исследовательского отдела хирургии и хирургических технологий в онкологии федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России молекулярно-генетический метод оценки фенотипов неизменной слизистой толстой кишки.

**Определены** особенности экспрессии комплекса генов в неизменной ткани слизистой толстой кишки различных анатомических отделов в норме, при полипозе, колоректальном раке и воспалительных процессах. Определены перспективы практического применения полученных результатов для оптимизации диагностического алгоритма заболеваний толстой кишки с использованием молекулярно-генетического метода.

**Создана** основа малоинвазивного метода молекулярной диагностики оценки риска наличия опухолевого заболевания толстой кишки.

**Представлены** молекулярно-генетические панели экспрессии генов, позволяющие реализовать полученные результаты в клинической практике, являющиеся основой для разработки новых диагностических методов.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

Работа выполнена на высоком методологическом уровне, на достаточном по количеству наблюдений клиническом материале, использованные методики соответствовали поставленным задачам.

**Теория** построена на анализе большого количества фундаментальных исследований, посвященных аспектам изучения клеточного гомеостаза, роли

иммунной системы и процессам молекулярного контроля пролиферации, апоптоза, дифференцировки и клеточного взаимодействия. Это позволило обосновать цели и задачи исследования, определить необходимую панель генов. Полученные результаты согласуются с литературными данными об имеющихся отличиях кишечного эпителия здоровых лиц и морфологически нормального эпителия при заболеваниях кишечника.

**Идея базируется** на детальном анализе результатов наиболее значимых фундаментальных и клинических исследований. Актуальной клинической задачей является поиск малоинвазивных высокочувствительных методов ранней диагностики колоректального рака. Внедрение новых молекулярно-генетических методов в клиническую практику и, в частности, в диагностику заболеваний желудочно-кишечного тракта, позволит существенно повысить эффективность и специфичность скрининговых программ.

**Установлены** молекулярно-генетические особенности тканей толстой кишки, определены молекулярные фенотипы неизменной слизистой разных анатомических отделов толстой кишки; отличия экспрессии генов неизменных тканей при полипозе и при колоректальном раке; панели генов, позволяющие дифференцировать морфологически неизменные ткани слизистой толстой кишки при различной патологии (полипоз, колоректальный рак, неспецифический язвенный колит).

**Использованы** современные методики обработки информации: в рамках статистического анализа проведено вычисление среднего значения и медиан исследуемых признаков, сравнительный анализ качественных признаков. Статистический анализ данных проводился с использованием программ Microsoft Excel, Statistica 10 (StatSoft, USA). Автором осуществлен статистический анализ, который проводился с использованием параметрических и непараметрических методов оценки достоверности отличий и методов, включающих многомерный дискриминантный анализ и расчет ранговой корреляции  $r$  - Спирмена.



**Личный вклад соискателя состоит** в самостоятельной формулировке предварительной гипотезы исследования, планировании всех этапов диссертационной работы, проведении анализа отечественной и зарубежной литературы по данной научной тематике, определении цели и задачи, объектов и предмета исследования. Автором самостоятельно осуществлен непосредственный сбор данных о 519 пациентах, проходивших обследование и лечение в ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России и ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России за период с 2011г. по 2019 г. Автором сформирована база данных о пациентах, выполнен анализ методом ПЦР в реальном времени для 926 образцов морфологически неизмененных тканей, полученных из разных отделов толстой кишки от условно здоровых лиц, пациентов с полипами толстой кишки, пациентов с раком толстой кишки, неспецифическим язвенным колитом. Полученные данные интерпретированы, подготовлены основные публикации по выполненной работе на основании набранного материала. Основные теоретические и практические положения диссертации, результаты исследования докладывались автором на международных и отечественных научно-практических конференциях, находили отражение в опубликованных результатах научных исследований в научных рецензируемых журналах.

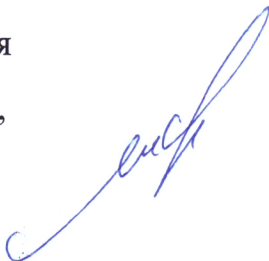
В ходе защиты диссертации соискатель Захаренко Маргарита Владимировна согласилась с замечаниями на задаваемые ей в ходе заседания вопросы, и привела собственную аргументацию.

На заседании «20» января 2022 года диссертационный совет принял решение: за решение научной задачи – разработку новых информативных методов ранней диагностики опухолевых заболеваний толстой кишки, имеющую важное значение для развития современной онкологии, присудить Захаренко Маргарите Владимировне ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 6 докторов наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия «биологические науки», участвовавших в заседании, из 25 человек,

входящих в состав совета, проголосовали: за - 17, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Заместитель председателя  
диссертационного совета,  
д.б.н., профессор



Красильников Михаил Александрович

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
д.б.н.



Заботина Татьяна Николаевна

20 января 2022 г.