

УТВЕРЖДАЮ

Проректор

по научной работе и инновациям

ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России

д.м.н., доцент

К.Б. Мирзаев

2024 г.



ОТЗЫВ

**Ведущего учреждения – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
о научно–практической ценности диссертации Гончарова Сергея Владимировича на тему «Клинико-молекулярные фенотипы как основа дифференцированного подхода к лечению колоректального рака»,
представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия**

Актуальность темы выполненной работы

Диссертация Гончарова Сергея Владимировича посвящена изучению роли клинико-молекулярных фенотипов в дифференцированном подходе к лечению колоректального рака. Заболеваемость КРР не имеет тенденции к снижению как в России так и в других экономически развитых странах. Это обстоятельство подчеркивает, что проблемы вторичной и третичной профилактики колоректальной аденокарциномы и предраковых изменений слизистой толстой кишки не теряют свою актуальность. На сегодняшний день становится все более очевидным, что для эффективного прогнозирования и мониторинга течения КРР необходимо развивать подходы, основанные на комплексном анализе результатов оценки различных биологических маркеров, в первую очередь морфо-генетических. И именно такой анализ позволяет достигнуть лучших отдаленных онкологических результатов различных стратегий лечения и, что особенно важно, оценить их эффективность.

Поиск новых методов оценки прогрессии КРР и исследования значимости

ее биологических предикторов является актуальной задачей фундаментальной онкологии. Достижения молекулярной онкологии позволяют надеяться на прогресс в ее решении.

С целью более углубленного понимания основ определенных этапов развития колоректальной аденокарциномы в условиях свершившейся опухолевой трансформации эпителия толстой кишки, важно изучение базовых биологических характеристик опухоли, а именно функциональной активности генов, связанных с механизмами регуляции скорости ее роста, пролиферативной активности, апоптоза, неоангиогенеза, инвазивной способности и метастазирования. Все вышеуказанные биологические характеристики происходящего канцерогенеза отражают не только «поведение» КРР и его клинические проявления, но и связаны с ответом опухоли на терапию. Это определяет актуальность и научный потенциал, проводимой работы.

Диссертация Гончарова Сергея Владимировича отражает современный взгляд на проблему диагностики и лечения больных колоректальным раком в локальных стадиях заболевания с позиций формирования его клинико-молекулярных фенотипов, что позволяет эффективно искать эффективные решения насущных проблем вторичной и третичной профилактики КРР. Учитывая все вышеизложенное, актуальность и своевременность представленного исследования не вызывает сомнений.

Научная и практическая ценность диссертации

Научная новизна обусловлена оригинальными данными комплексного молекулярно-генетического исследования пациентов с колоректальным раком, включившего в себя анализ молекулярного профиля экспрессии мРНК 62 генов, потенциальных участников различных путей канцерогенеза и регулирующих базовые внутриклеточные процессы слизистой толстой кишки в образцах из колоректальной аденокарциномы с определением точечных мутаций в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, оценкой микросателлитной нестабильности (MSI) в них, со сравнением аналогичного молекулярного профиля образцов слизистой толстой

кишки вне опухоли при колоректальном раке и у здоровых людей. Также данный профиль исследован в материале щеточной биопсии слизистой прямой кишки при КРР различных локализаций, гиперпролиферативных процессах толстой кишки, неспецифическом язвенном колите, а также в норме.

Автором впервые определены особенности экспрессии образцов щеточного соскоба неизменной слизистой оболочки прямой кишки при колоректальном раке, предраковых, гиперпролиферативных, воспалительных заболеваниях толстой кишки, а также при отсутствии патологии слизистой в ней.

Впервые обоснована целесообразность проведения молекулярно-генетического исследования с определением уровней экспрессии мРНК ряда генов в образцах щеточной биопсии слизистой нижнеампулярного отдела прямой кишки и на его основе разработан новый метод молекулярно-генетической диагностики патологии толстой кишки, включающий выявление КРР, неспецифического язвенного колита, а также предраковых заболеваний в виде аденоматозных полипов.

В результате проведенной работы были получены значимые результаты, свидетельствующие о появлении молекулярно-генетических изменений в опухоли, зависящие от эмбрионально-анатомического отдела толстой кишки, в котором она возникла, и формирующих прогноз течения КРР. Профиль экспрессии ряда генов участвует в формировании индивидуального прогноза пациентов с КРР, реализуя таким образом дифференцированную лечебно-диагностическую стратегию в локальных стадиях этого заболевания

Диссертационная работа Гончарова С.В. состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материал и методы исследования, клинико-морфологическая характеристика обследованных пациентов, молекулярно-генетическая характеристика слизистой толстой кишки в норме и патологии), выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Ее текст изложен на 285 страницах машинописного текста, иллюстрирован 76 таблицами,

19 диаграммами, 26 рисунками. Библиографический указатель включает 338 источников: из них 14 русскоязычных, 314 зарубежных.

В разделе «Введение» автор аргументированно обосновывает актуальность работы, степень разработанности темы, корректно формулирует цель и задачи исследования.

Глава «Обзор литературы» написан емко отражает актуальность проблемы, которая в последующем решается в диссертационной работе. В первой части широко освещены вопросы эпидемиологии, факторов риска и патогенетических механизмов колоректального рака. Вторая часть обзора литературы детально описывает проблемы диагностики и лечения КРР и демонстрирует успехи молекулярных технологий в онкопроктологической практике.

Глава «Материал и методы лечения» исчерпывающе описывает дизайн проведенной работы, алгоритмы обследования пациентов, имеющих патологию толстой кишки и здоровых людей, а также современные методы статистической обработки данных.

В главе «Клинико-морфологическая характеристика обследованных пациентов» подробно даны морфологические и молекулярно-генетические характеристики включенных в исследование пациентов и описаны протоколы комбинированного лечения колоректального рака, используемые в ФГБУ РНЦРР.

В основной главе «Молекулярно-генетическая характеристика слизистой толстой кишки в норме и патологии» Гончаров Сергей Владимирович сначала подробно представляет результаты сравнения молекулярных профилей экспрессии 62 генов участников канцерогенеза в образцах неизменной слизистой оболочки толстой кишки в норме и при колоректальном раке. Изучены их особенности в зависимости от эмбрионально-анатомического отдела толстой кишки, возраста, при наличии в ней гиперпролиферативных и воспалительных процессов, морфологических характеристик аденомы и при колоректальном раке локальных стадий различных локализаций. На основании полученных данных автором был сделан вывод о принципиальной возможности использования

образцов щеточной биопсии прямой кишки для молекулярной диагностики патологических изменений слизистой толстой кишки. И в результате такой метод и был разработан.

Затем автором была проведена оценка экспрессии генов в образцах колоректального рака в зависимости от локализации и степени дифференцировки колоректальной аденокарциномы, ее глубины инвазии и регионарного метастазирования, а также от наличия мутаций генов системы *RAS*.

В диссертационной работе разработана методология фенотипирования КРР на основании оценки морфологических и молекулярно-генетических характеристик опухоли. Также предложены математические прогностические модели прогрессирования заболевания при помощи актуальных инструментов статистической обработки данных.

В отдельной подглаве этого исследованы результаты мультифакторного регрессионного анализа (IPMA) в оценке срока безрецидивной выживаемости (ВБПБ) у пациентов с КРР.

Заключение полностью отражает итоги полученных результатов. Выводы диссертационной работы сформулированы корректно, соответствуют полученным диссертантом результатам.

Значимость полученных соискателем результатов для развития онкологии

Многофакторный анализ морфо-генетических показателей колоректальной аденокарциномы установил, что КРР формирует устойчивые клиническо-молекулярные фенотипы, характеризующиеся благоприятным, неблагоприятным и неопределенным прогнозом. Оценка молекулярных характеристик неизменной слизистой оболочки толстой кишки при колоректальном раке повышает точность прогнозирования его прогрессирования при использовании профилей экспрессии ряда генов в качестве объясняющих переменных в прогностических математических моделях.

В результате проведенной работы разработаны комплексные предложения, направленные на повышение эффективности мер вторичной профилактики

колоректального рака. В их основе лежит разработка нового метода молекулярно-генетической дифференциальной диагностики патологии толстой кишки, включающей в себя как выявление колоректального рака, так и неопухолевых, а также воспалительных заболеваний ободочной и прямой кишки. Разработанный метод может быть использован при обследовании контингентов фокусных групп риска путем молекулярно-генетического исследования клеточного материала щеточной биопсии слизистой прямой кишки, полученного в простых амбулаторных условиях, не требующих специального оснащения и предварительной подготовки пациента с подозрением на патологию в толстой кишке.

Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне с использованием современных исследовательских методик, адекватных поставленным задачам и построена с учетом принципов доказательной медицины. Основные положения диссертации базируются на крупном экспериментальном материале, длительном периоде наблюдения за пациентами КРР, углубленным анализом исходов лечения, применением современных методов исследования и комплексной статистической обработке данных, включая методы математического прогнозирования, что делает полученные результаты достоверными.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные результаты и рекомендации внедрены в клиническую практику научно-исследовательского отдела хирургии и хирургических технологий в онкологии ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» МЗ РФ. Материалы работы используются в лекциях, учебных курсах и практических занятиях со студентами кафедры онкологии и рентгенодиагностики Российского университета дружбы народов (РУДН).

Заключение

Таким образом, диссертация Гончарова Сергея Владимировича является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в развитии онкологии, что соответствует критериям п. 9, установленным «Положением о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. N 842 (в действующей редакции).

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Гончарова С.В. обсужден и утвержден на заседании кафедры онкологии и паллиативной медицины имени академика А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 16 от «16» сентября 2024 г.)

доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН. Заведующая кафедрой онкологии
и паллиативной медицины
имени академика А.И. Савицкого
ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России



Поддубная Ирина Владимировна

« » _____ 2024 г.

Подпись д.м.н., академика РАН, профессора Поддубной И.В. «Заверяю»

Ученый секретарь

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

д.м.н., профессор



Чеботарёва Татьяна Александровна

Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр.1. тел.+7 (495) 680-05-99.

E-mail: rmanpo@rmanpo.ru

В диссертационный совет 21.1.056.01
при ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии
Минздрава России
(117997, ГСП-7, Москва, ул. Профсоюзная, д.86.)
В аттестационное дело **Гончарова С.В.**

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

по диссертации **С.В. Гончарова** «Клинико-молекулярные фенотипы как основа дифференцированного подхода к лечению колоректального рака», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6.Онкология, лучевая терапия

Полное наименование организации	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России)
Фамилия Имя Отчество. Ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации	Дмитрий Алексеевич Сычев Доктор медицинских наук, профессор, профессор РАН, академик РАН Ректор
Фамилия Имя Отчество. Ученая степень, ученое звание заместителя руководителя ведущей организации	Мирзаев Карин Бадавиевич Доктор медицинских наук, доцент Проректор по научной работе и инновациям
Фамилия Имя Отчество. Ученая степень, ученое звание сотрудника составившего отзыв ведущей организации	Поддубная Ирина Владимировна Доктор медицинских наук (3.1.6. Онкология, лучевая терапия), профессор, академик РАН Зав. кафедрой онкологии и паллиативной медицины имени академика А.И. Савицкого
Список основных публикаций работников РМАНПО по теме диссертации в	1. Непосредственные результаты лапароскопических операций при опухолях органов ЖКТ у пациентов пожилого и

рецензируемых научных
изданиях за последние 5 лет

- старческого возраста:
квазирандомизированное исследование / В. К. Лядов, В. Г. Полушкин // Исследования и практика в медицине. – 2019. – Т. 6, № 5. – С. 176.
2. Саркопения - ведущий фактор развития тяжелых осложнений в хирургии рака ободочной кишки / В. К. Лядов, В. Г. Полушкин // Злокачественные опухоли. – 2019. – Т. 9, № 3S1. – С. 66-67.
3. С-реактивный белок как ранний маркер несостоятельности швов толстокишечного анастомоза после резекции толстой кишки по поводу рака. Систематический обзор и метаанализ / В. К. Лядов, М. Р. Гарипов, В. Г. Полушкин [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2020. – № 8. – С. 82-87.
4. Саркопения, саркопеническое ожирение, миостеатоз как факторы неблагоприятного прогноза при опухолях желудочно-кишечного тракта: обзор литературы / Т. С. Дикова, А. Ю. Зацепина, Д. С. Федоринов, В. К. Лядов // Современная онкология. – 2021. – Т. 23, № 1. – С. 141-147.
5. Фармакогенетические маркеры токсичности химиотерапии опухолей желудочно-кишечного тракта: предварительный анализ / Д. С. Федоринов, Р. Н. Гейдаров, И. А. Шашков [и др.] // Современная онкология. – 2021. – Т. 23, № 2. – С. 314-318.
7. Прогностические факторы дегидратации и почечного повреждения у пациентов со сформированной превентивной илеостомой при резекции прямой кишки по поводу рака / А. В. Шабунин, З. А. Багателия, В. М. Кулушев [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2023. – № 1. – С. 23-29.
8. Методы реканализации толстой кишки в лечении больных острой обтурационной толстокишечной непроходимостью злокачественного генеза / А. В. Шабунин, З. А. Багателия, М. Ю. Персов, С. С. Аникина // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2023. – № 6. – С. 86-95.
9. Роль микробиома в развитии колоректального рака / Р. Шваб, Н. Салим,

	А. Н. Данилов [и др.] // Технологии живых систем. – 2023. – Т. 20, № 3. – С. 25-35.
Адрес ведущей организации	
Индекс	125993
Субъект РФ/Зарубежье	Город Москва
город	Москва
Улица	Баррикадная
Дом	2/1, стр. 1
Телефон	(499) 252-21-04
e-mail	rmapo@rmapo.ru
Web-сайт	http://www.rmapo.ru/

Ведущая организация подтверждает, что соискатель ученой степени не является её сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с её сотрудниками.

В соответствии с приказом Минобрнауки России от 01.07.2015 № 662 «Об определении состава информации о государственной научной аттестации для включения в федеральную информационную систему государственной научной аттестации», согласие на обработку персональных данных подтверждаю.

Доктор медицинских наук, доцент
проректор по научной работе и инновациям
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

 Мирзаев Карин Бадавиевич

Подпись доктора медицинских наук, доцента Мирзаева Карина Бадавиевича подтверждаю.

Ученый секретарь
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России



 Чеботарева Татьяна Александровна

14 марта 2024 г.