

ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ

диссертации Филипповой Елены Александровны на тему: «Аномальная экспрессия и aberrантное метилирование генов и микроРНК, связанных с апоптозом, в патогенезе рака молочной железы и яичников», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.03.03 -патологическая физиология.

Ежегодно показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями возрастают, и проблема лечения и профилактики онкологических заболеваний остается приоритетным направлением современной медицины. Рак молочной железы и рак яичников относятся к наиболее распространенным видам рака у женщин. В отличие от рака молочной железы, выявляемого на более ранних стадиях развития опухоли, рак яичников представляет группу крайне агрессивных злокачественных опухолей, протекающих бессимптомно, и выявляемых только на поздних стадиях, главным образом, после диссеминации опухоли с образованием асцита. В результате рак яичников отличает наиболее высокая частота летальных исходов, и он представляет особую угрозу для пациенток. Изучение механизмов возникновения и прогрессии рака яичников и рака молочной железы является первоочередной задачей молекулярной патофизиологии и онкологии. Понимание патофизиологических процессов, протекающих при развитии рака молочной железы и яичников, и определение новых ключевых молекулярно-генетических и эпигенетических факторов позволит найти новые биомаркеры для диагностики и прогноза этих заболеваний. Вышесказанное определяет актуальность и своевременность диссертационной работы Филипповой Е.А.

В диссертацию включены представительные выборки образцов рака яичников (76 случаев) и РМЖ (70 случаев), охарактеризованных клинически, морфологически и в случае РМЖ – также иммуногистохимически. В качестве молекулярных факторов были взяты 6 генов программируемой клеточной смерти, апоптоза, и 11 биоинформатически предсказанных регуляторных микроРНК. Для этих 17 генов были изучены изменения уровней экспрессии и метилирования во всех имеющихся образцах опухолей в сравнении с парной гистологически неизменной тканью. Автором идентифицированы новые гиперметилированные в опухолях гены апоптоза и новые гиперметилированные гены микроРНК, что позволило автору предложить новые маркеры для диагностики РМЖ и рака яичников. Кроме того, диссертантом показана высокая корреляция между изменениями уровней метилирования и экспрессии, что подтвердило функциональную роль метилирования в патогенезе рака.

Степень молекулярных изменений в разных образцах данных выборок диссертант сравнила с клинико-патоморфологическими характеристиками опухолевого роста и прогрессии рака. В результате автору удалось идентифицировать маркеры, изменения которых нарастают с теми или иными показателями прогрессии заболевания: размер опухоли, клиническая стадия, степень анаплазии (или дедифференцировка клеток) и с появлением метастазов. На основании этих данных получены важные фундаментальные знания, касающиеся развития патофизиологических процессов в опухолях. Кроме того, автору удалось выбрать набор маркеров, позволяющих прогнозировать метастазирование.

Стоит отметить, что сформированные автором наборы маркеров для диагностики РМЖ, в том числе на ранних I-II клинических стадиях, и наборы маркеров для диагностики и прогноза метастазирования рака яичников обладают высокой

чувствительностью и специфичностью (до 90%), причем наборы маркеров рака яичников защищены патентом. Отобранные и оптимизированные автором наборы маркеров после их валидации на дополнительных образцах опухолей и после их проверки в плазме крови или в других внеклеточных жидкостях организма (на основе анализа циркулирующих клеток, т.н. жидкая биопсия) могут найти применение в клинической онкологии.

Исследования выполнены с применением современных методологий, как метод количественной ПЦР в реальном времени; при изучении метилирования применена бисульфитная конверсия ДНК. При анализе полученных результатов использованы адекватные статистические программы с учетом множественности сравнения. Поэтому можно заключить, что полученные автором результаты достоверны, а выводы обоснованы. Результаты опубликованы в рецензируемых журналах, индексируемых в престижных базах данных, и доложены на конференциях.

На основании автореферата можно заключить, что по актуальности, научной значимости и практической ценности, автором выполнена законченная квалификационная работа, в которой решена задача, важная для молекулярной патофизиологии и онкологии, - определение молекулярно-генетических и эпигенетических факторов, критичных как в развитии, так и в прогрессии двух видов рака, - молочной железы и яичников. Считаю, работа Филипповой Е.А. соответствует требованиям п. 9 («Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, в редакции № 1024 от 28.08.2017 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Филиппова Елена Александровна – достойна присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.03.03 - патологическая физиология.

Ведущий научный сотрудник, врач онколог-гинеколог Отдела опухолей репродуктивных и мочевыводящих органов, МНИОИ им. П. А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России,
доктор медицинских наук,

Чулкова

Чулкова Ольга Владимировна

Подпись д.м.н. Чулковой О.В.

ЗАВЕРЯЮ

Ученый секретарь МНИОИ им. П. А. Герцена

Жарова

Жарова Елена Петровна

ДАТА 20.02.20

