

ОТЗЫВ

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

Раннее распознавание развития злокачественных новообразований, бесспорно, является наиболее важной проблемой в онкологии. Поэтому так важен поиск новых биомаркеров, которые могут быть использованы для ранней диагностики, для более точного прогнозирования течения заболевания. Исходя из актуальности данной проблемы, в процессе исследования целью ставилось оценить характер изменения метилирования и экспрессии апоптоз-ассоциированных генов: *RASSF1*, *DAPK1*, *APAF1*, *BCL2*, *BIM* и *BAX*, и группы регуляторных миРНК в патогенезе рака молочной железы и рака яичников. В полном соответствии с поставленной целью было выполнена значительная работа.

Во первых проведен анализ баз данных, направленный на поиск и отбор генов миРНК, предположительно связанных с регуляцией экспрессии 6-ти опухоле-ассоциированных про- и антиапоптозных БКГ: *RASSF1*, *DAPK1*, *APAF1*, *BCL2*, *BIM* и *BAX*.

Далее установлена степень изменения метилирования промоторных CpG-островков 6-ти БКГ: *RASSF1*, *DAPK1*, *APAF1*, *BCL2*, *BIM*, *BAX* и 11-ти отобранных генов миРНК: *MIR-124-1*, *MIR-124-2*, *MIR-124-3*, *MIR-125b-1*, *MIR-127*, *MIR-129-2*, *MIR-137*, *MIR-148a*, *MIR-193a*, *MIR-203a*, *MIR-375* в опухолевых образцах больных раком молочной железы и раком яичников. Определены особенности экспрессии 6-ти БКГ и группы генов миРНК при раке молочной железы и раке яичников, проведен анализ возможных ассоциации между патологическим изменением метилирования и аномальной экспрессией генов и оценила роль метилирования в подавлении их экспрессии на клинических образцах рака молочной железы и рака яичников. На представленных выборках образцов опухолей больных раком молочной железы и раком яичников изучены возможные ассоциаций между патологическим изменением метилирования БКГ и генов миРНК а также связи между патоморфологическими, иммуногистохимическими и клиническими характеристиками больных.

Таким образом, впервые показано аномальное увеличение степени метилирования генов *BCL2*, *DAPK1*, *BAX* в образцах опухолей яичников по сравнению с парной гистологически нормальной тканью яичников. При раке молочной железы выявлено повышение степени метилирования 4 про-апоптозных генов (*RASSF1*, *DAPK1*, *BIM*, *BAX*) и, напротив, аномальное снижение метилирования анти-апоптозного гена *BCL2*. Показано патологически повышенное метилирование генов *MIR-124-1/2/3*, *-127*, *-137* и *-193a* при раке яичников и генов *MIR-125b-1*, *-127*, *-375*- при раке молочной железы. А также впервые в опухолях больных раком молочной железы и раком яичников установлены статистически значимые зависимости между изменениями уровня экспрессии и статуса метилирования для ряда новых генов миРНК, что указывает на функциональную роль метилирования в нарушении регуляции данных генов миРНК в патогенезе этих онкозаболеваний.

На основании полученных данных по аномальному метилированию генов миРНК предложены потенциальные системы маркеров для диагностирования рака яичников. С помощью анализа патологического изменения метилирования группы БКГ и генов миРНК предложена высокоэффективная панель для диагностирования рака молочной железы.

Сформулированные автором положения и выводы диссертационной работы в достаточной мере обоснованы и базируются на достоверных методах и корректной

статистической обработке результатов. Автореферат изложен в доступной и логичной форме, наглядно иллюстрирован и соответствует материалу диссертационной работы. Материалы диссертации достаточно хорошо освещены в опубликованных в печати работах. Основываясь на автореферате, можно заключить, что диссертационная работа Филипповой Елена Александровны «Аномальная экспрессия и aberrантное метилирование генов и микрорнк, связанных с апоптозом, в патогенезе рака молочной железы и яичников» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, представленной по специальности - 14.03.03 патологическая физиология является законченной научно-квалификационной работой. Исследование полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 «О порядке присуждения ученых степеней»), ее автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03. – патологическая физиология.

Заведующий кафедрой патофизиологии
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный
медицинский университет» Минздрава России

Заслуженный деятель науки

Республики Башкортостан

д.м.н., профессор

03.02. 2020 г.

Еникеев Дамир Ахметович

Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава
России (ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России) Тел.: +7(347)273-85-71
(раб.), +79173403842 (моб.) E-mail: enikeyev@mail.ru

Подпись: Д.А. Еникеев
Заверяю:
Ученый секретарь ФГБОУ ВО БГМУ
Минздрава России

