

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы 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.

Сегодня злокачественные новообразования входят в тройку основных причин смерти в России после сердечнососудистых заболеваний и травматизма. Рак не делает различий между старым и молодым, богатым и бедным. За последние годы он помолодел, встречается у людей в возрасте 25-35 лет и даже у детей. Прогноз Всемирной организации здравоохранения звучит неутешительно: ожидается, что в ближайшие 20 лет число новых больных этим недугом возрастет примерно на 70%. В 28-30% опухоли выявляются уже в запущенном состоянии.

По данным Всемирной организации здравоохранения около трети всех онкологических заболеваний можно было бы предотвратить, если вовремя обследоваться. Онкологи уверены: обнаружение опухоли на начальном этапе можно приравнять к победе. К примеру, если обнаружить рак молочной железы на ранней стадии, то женщина сможет не только победить его, но и родить ребенка в дальнейшем.

Несмотря на длительное изучение рака молочной железы и рака яичников, остаются неясные вопросы патогенеза, диагностики, прогноза и улучшения эффективности лечения. В настоящее время определено множество белковых и ряд молекулярно-генетических маркеров данных патологий, которые используются в клинической практике, однако они не в полной мере отражают всю гетерогенность фенотипов рака молочной железы и рака яичников, необходимых для раннего выявления заболевания и персонализированного лечения.

В связи с этим диссертационная работа Филипповой Е.А. является актуальной и посвящена исследованию роли метилирования и экспрессии группы апоптоз-ассоциированных генов и микроРНК в патогенезе рака молочной железы (РМЖ) и рака яичников (РЯ). Автор исследования представила анализ изменений уровня экспрессии и метилирования 6 белкокодирующих генов, участвующих в процессах апоптоза (*RASSF1*, *DAPK1*, *APAF1*, *BCL2*, *VIM*, *BAX*), и 11 генов микроРНК, биоинформатически предсказанных как регуляторные. Автором построены тканеспецифичные профили экспрессии и метилирования для исследованных микроРНК и генов, кодирующих белки. Далее Филиппова Е.А. сопоставила полученные данные с клиническими, патоморфологическими, гистологическими и иммуногистохимическими характеристиками больных РМЖ и РЯ. Изучена связь степени метилирования и экспрессии со стадией опухолевого процесса, степенью дифференцировки, размером опухоли, наличием или отсутствием метастазов, и для больных РМЖ – также с показателями гормональной зависимости (Her2/neu и PR) и пролиферации раковых клеток (Ki67).

На основе анализа уровней экспрессии белковых генов и предсказанных регуляторных микроРНК в опухолях молочной железы автором исследования определены три прямо или опосредованно взаимодействующие пары микроРНК – мРНК: miR-375 – *RASSF1A*, miR-124-3p – *BCL2*, miR-127-5p – *DAPK1*. Таким образом, автор показала роль микроРНК в регуляции экспрессии генов, ассоциированных с апоптозом, при РМЖ. Эти данные могут быть использованы для разработки новых мишеней для персонализированного лечения РМЖ.

На основании полученных данных по aberrантному метилированию белковых генов и

генов микроРНК автором предложены наборы маркеров для диагностики РМЖ, в том числе на ранних I-II клинических стадиях, а также наборы маркеров для диагностики и прогноза метастазирования РЯ. Сформированные наборы маркеров согласно данным ROC-анализа обладают высокой клинической чувствительностью и специфичностью (до 90-95%, AUC>0.9). Необходимо также подчеркнуть, что маркеры, основанные на анализе метилирования ДНК, более удобны для использования в генетической лаборатории в клинике.

Работу Филипповой Е.А. отличает высокая степень новизны. Достоверность полученных результатов подтверждается использованием современных молекулярно-генетических методов исследования, адекватных методов математической статистики и достаточным числом наблюдений (165 человек).

Сформулированные автором выводы соответствуют цели и задачам исследования, являются убедительными и достоверными.

Существенных замечаний по работе не выявлено.

### Заключение

Диссертация Филипповой Е.А. «Аномальная экспрессия и aberrантное метилирование генов и микроРНК, связанных с апоптозом, в патогенезе рака молочной железы и яичников» представляет законченную работу, в которой решена научно-значимая задача – идентификация новых гиперметилированных генов и микроРНК, вовлеченных в патофизиологические процессы в опухолях, и на их основе сформированы новые маркеры для диагностики рака яичников и РМЖ, включая ранние стадии РМЖ, что перспективно для применения в практической медицине. По объему проведенного исследования, актуальности решаемых задач, новизне и практической значимости полученных результатов, диссертационная 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.

Заведующий клинко-диагностической лабораторией  
консультативно-диагностического клинического центра  
Федерального Государственного Бюджетного  
Учреждения «Российский научный центр рентгенологии и  
Министерства здравоохранения Российской Федерации»

доктор медицинских наук

Кудинова Елена Александровна

Рабочий адрес: 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная д.86

Тел.: +7(499)120-11-14

E-mail: [dockudinova@mail.ru](mailto:dockudinova@mail.ru)

Подпись доктора медицинских наук Кудиновой Е.А. заверяю,  
Ученый секретарь ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России  
д.м.н., профессор

17.02.2020



Цаллагова Земфира Сергеевна