

## 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

Злокачественные новообразования входят в тройку основных причин смерти в России после сердечно-сосудистых 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 количество 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 вылечить при своевременной диагностике. Онкологи уверены в том, что обнаружение опухоли на начальном этапе является залогом успешного лечения.

Несмотря на длительное изучение рака молочной железы и рака яичников, остаются неясные вопросы патогенеза, прогноза и улучшения эффективности лечения. В настоящее время изучено множество молекулярных маркеров данных патологий, которые используются в клинической практике, однако они не в полной мере отражают всю гетерогенность фенотипов рака молочной железы и рака яичников, что дает ключ к персонализированному лечению.

В связи с этим диссертационная работа Филипповой Е.А. является актуальной, так как посвящена исследованию роли метилирования и экспрессии генов, связанных с апоптозом, а также группы регуляторных микроРНК в патогенезе рака молочной железы и рака яичников. Автор исследования представила анализ изменения уровня экспрессии и

метиляции белок-кодирующих генов (БКГ), участвующих в процессах апоптоза (*RASSF1*, *DAPK1*, *APAF1*, *BCL2*, *BIM*, *BAX*) и генов миРНК (11 генов). Проведено сопоставление полученных данных с клиническими, патоморфологическими, гистологическими, иммуногистохимическими и патофизиологическими характеристиками больных РЯ и РМЖ, включая стадию, степень дифференцировки, размер опухоли, наличие или отсутствие метастазов, показатели гормональной зависимости, Her2 и индекс пролиферации раковых клеток (Ki67).

Автором построены ткане-специфичные профили экспрессии и метилирования для исследованных миРНК и БКГ, вовлеченных в прогрессию РМЖ и РЯ, что важно для отбора маркеров ранней диагностики и/или прогноза онкологического заболевания.

На основе анализа уровней экспрессии БКГ и предсказанных регуляторных миРНК в опухолях молочной железы автором исследования определены три прямо или опосредованно пары миРНК – мРНК (*miR-375 – RASSF1A*, *miR-124-3p – BCL2*, *miR-127-5p – DAPK1*). Таким образом, автор показала роль миРНК в регуляции экспрессии БКГ, ассоциированных с апоптозом, при РМЖ. Эти данные могут быть использованы для разработки новых вариантов лечения данного вида рака.

На основании полученных данных по aberrантному метилированию БКГ и генов миРНК автором предложены потенциальные системы маркеров, которые могут оказаться информативными при диагностике РЯ и РМЖ, в том числе на ранних клинических стадиях, а также потенциальные системы маркеров для прогнозирования течения рака яичников.

Достоверность полученных результатов подтверждается использованием современных методов исследования, грамотным использованием методов математической статистики, достаточным количеством наблюдений (165 человек).

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

замечаний по работе нет.

### Заключение

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.

Ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, д.м.н.

*Степина М.Б.* Степина М.Б.

Подпись д.м.н. Стениной М.Б. заверяю

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, к.м.н.

25.04.2020г.



*Кубасова И.Ю.*

Кубасова И.Ю.