

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 001.003.01**

на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» по диссертации Филипповой Е.А. на тему «Аномальная экспрессия и аберрантное метилирование генов и микроРНК, связанных с апоптозом, в патогенезе рака молочной железы и яичников» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

Решение диссертационного совета от 27 февраля №2  
о присуждении Филипповой Елене Александровне, гражданке РФ,  
ученой степени кандидата медицинских наук

Диссертация «Аномальная экспрессия и аберрантное метилирование генов и микроРНК, связанных с апоптозом, в патогенезе рака молочной железы и яичников» по специальности 14.03.03 - «патологическая физиология» принята к защите 19 декабря 2019 года, протокол №13 диссертационным советом Д 001.003.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» (125315, г. Москва, ул. Балтийская, д.8) (Приказ Рособнадзора о создании диссертационного совета № 1925-1299 от 09.09.2009; Приказы Минобрнауки о внесении изменений в состав совета № 656/нк от 23.06.2015; № 1252/нк от 14.10.2016).

Соискатель Филиппова Елена Александровна 1993 года рождения, в 2016 году окончила с отличием медико-биологический факультет Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова (ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России) по специальности «медицинская кибернетика». С октября 2016 года по октябрь 2019 года - аспирант Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии». С 2016 года по настоящее время работает в должности младшего научного сотрудника лаборатории патогеномики и транскриптомики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

Диссертация выполнена в лаборатории патогеномики и транскриптомики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

**Научные руководители:**

**Логинов Виталий Игоревич** - кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патогеномики и транскриптомики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

**Брага Элеонора Александровна** - доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории патогеномики и транскриптомики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

**Официальные оппоненты:**

**Пинелис Всеволод Григорьевич** - доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории нейробиологии и основ развития мозга Федерального государственного автономного учреждения "Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Цуканов Алексей Сергеевич** - доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела лабораторной генетики федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Отзывы официальных оппонентов положительные, в них дана высокая оценка представленной работы, замечаний к работе нет.

**Ведущая организация** - Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) - в своем положительном заключении, подписанном заведующим кафедрой патофизиологии института клинической медицины, д.м.н., член.-корр. РАН, профессором Литвицким П.Ф. и утвержденном проректором по научно-исследовательской работе к.м.н. Бутнару Д.В., указала, что диссертационная работа представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, содержащую новое решение актуальной

задачи современной патофизиологии: выявление и описание роли метилирования и микроРНК в процессах онкогенеза в тканях молочной железы и яичников. Диссертация соответствует требованиям п.9 Положения «О присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации №1024 от 28 августа 2017г.), а ее автор, Филиппова Елена Александровна, заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 - Патологическая физиология.

По теме диссертации опубликовано 26 работ, из которых 2 статьи в реферируемых зарубежных журналах и 14 в российских изданиях, рекомендованных ВАК РФ, 6 тезисов в реферируемых зарубежных журналах и патент на изобретение №2666911.

#### **Наиболее значимые работы по теме диссертации:**

1. Loginov V.I., Pronina I.V., Burdennyu A.M., **Filippova E.A.**, Kazubskay T.P., Kushlinsky D.N., Utkin D.O., Khodyrev D.S., Kushlinskii N.E., Dmitriev A.A., Braga E.A. Novel miRNA genes deregulated by aberrant methylation in ovarian carcinoma are involved in metastasis. *Gene*, 662 (2018) 28–36.

2. **Филиппова Е.А.**, Бурдённый А.М., Лукина С.С., Пронина И.В., Казубская Т.П., Логинов В.И., Брага Э.А. Роль метилирования генов микроРНК MIR-129-2, MIR-9-1, MIR-9-3, MIR-130b, MIR-107 и MIR-1258 в патогенезе и прогрессии рака молочной железы. *Патогенез*. 2018; 16(4): 115-118.

3. Бурдённый А.М., Уткин Д.О., **Филиппова Е.А.**, Логинов В.И., Пронина И.В., Фридман М.В., Казубская Т.П., Кушлинский Н.Е., Брага Э.А. Гиперметилирование группы генов микроРНК в первичных опухолях и перитонеальных метастазах рака яичников. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2018. Т. 62. № 4. С. 58-66.

4. **Филиппова Е.А.**, Логинов В.И., Бурденный А.М., Брага Э.А., Пронина И.В., Казубская Т.П., Кушлинский Д.Н., Уткин Д.О., Фридман М.В., Ходырев Д.С., Кушлинский Н.Е. Гиперметилированные гены микроРНК в карциноме яичников: системы маркеров прогноза метастазирования. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины (БЭБМ)*. 2019;167(1): 86-90.

5. **Филиппова Е.А.**, Логинов В.И., Пронина И.В., Ходырев Д.С., Бурдённый А.М., Казубская Т.П., Брага Э.А. Группа гиперметилированных

генов микроРНК при раке молочной железы: диагностический потенциал. *Молекулярная биология*, 2019, том 53, № 3, с. 421–429.

На автореферат поступило 11 отзывов, все положительные, без замечаний.

Отзывы прислали:

1. Блинова Евгения Андреевна - кандидат биологических наук, и.о. заведующего лабораторией молекулярно-клеточной радиобиологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Уральского Научно-Практического Центра Радиационной Медицины Федерального медико-биологического агентства России (г. Челябинск)

2. Еникеев Дамир Ахметович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Уфа)

3. Жордания Кирилл Иосифович - доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения комбинированных и лучевых методов лечения онкогинекологических заболеваний, Научно-исследовательский институт клинической онкологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва)

4. Кудинова Елена Александровна - доктор медицинских наук, заведующая клинико-диагностической лабораторией консультативно-диагностического клинического центра Федерального Государственного Бюджетного Учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. (г. Москва)

5. Лушникова Анна Александровна - доктор биологических наук, и.о. зав. лабораторией онкогеномики, Научно-исследовательский институт канцерогенеза, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва)

6. Стахеева Марина Николаевна - доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии Научно-исследовательского института онкологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский

национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (г. Томск)

7. Чулкова Ольга Владимировна - доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, врач онколог-гинеколог Отдела опухолей репродуктивных и мочевыводящих органов, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена - филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва)

8. Стенина Марина Борисовна - доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №2 Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва)

9. Чердынцева Надежда Викторовна – доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной работе, заведующая лабораторией молекулярной онкологии и иммунологии Научно–исследовательского института онкологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения» Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (г. Томск)

10. Шестобаев Евгений Юрьевич - доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом иммунофармакологии Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольберга Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский центр Российской академии наук» (г. Томск)

11. Гуляева Людмила Федоровна - доктор биологических наук, профессор, руководитель лаборатории молекулярных механизмов канцерогенеза, Научно–исследовательский институт Молекулярной биологии и биофизики подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (г. Новосибирск)

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что они являются признанными специалистами в данной области экспериментальной биологии и медицины, что

подтверждается наличием соответствующих публикаций, размещенных на сайте Института: [www.niiopp.ru](http://www.niiopp.ru).

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

**Впервые** Филипповой Е.А. выявлены закономерности в изменении уровня метилирования и экспрессии группы белоккодирующих генов и генов микроРНК, вовлеченные в апоптоз, в опухолевых образцах яичников и молочной железы.

**Впервые** для группы генов микроРНК при РЯ и при РМЖ установлены значимые корреляции между изменениями уровня экспрессии и статуса метилирования, что указывает на функциональную роль метилирования в регуляции данных генов микроРНК в патогенезе РЯ и РМЖ.

**Определены** БКГ и гены микроРНК, изменение уровня экспрессии и метилирования которых коррелирует с клиническими, патоморфологическими, гистологическими и иммуногистохимическими характеристиками образцов больных РЯ и РМЖ – со стадией, степенью дифференцировки, размером опухоли, наличием или отсутствием метастазов, показателями гормональной зависимости (Her2/neu и PR) и пролиферации раковых клеток (Ki67). Полученный результат расширяет представление о патофизиологических механизмах развития и прогрессии рака и, таким образом, представляет ценность для практической медицины.

**Впервые** Филипповой Е.А. показано aberrantное метилирование промоторных CpG-островков 6-ти белоккодирующих генов (БКГ): *RASSF1*, *DAPK1*, *VIM*, *BAX*, *APAF1*, *BCL2*, вовлеченных в апоптоз, и группы генов микроРНК (*MIR-124-1/2/3*, *-127*, *-137* и *-193a* при раке яичников (РЯ) и генов *MIR-125b-1*, *-127*, *-375* – при раке молочной железы (РМЖ) на опухолевых образцах яичников и молочной железы, что является основой опухолевого роста.

На основе анализа уровней экспрессии группы БКГ, связанных с апоптозом, и предсказанных с использованием баз данных регуляторных микроРНК при РМЖ **определены** три прямо или опосредованно взаимодействующие пары микроРНК – ген-мишень. Таким образом, **показана** роль метилирования, микроРНК и опосредованно метилирования генов микроРНК в регуляции группы БКГ, ассоциированных с апоптозом, при РМЖ.

**Определены** новые маркеры и комбинации маркеров, имеющие диагностический и прогностический потенциал для РЯ и РМЖ.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что** выявление аномальной экспрессии или метилирования у БКГ и регуляторных микроРНК делает их перспективными в изучении патогенеза рака молочной железы и яичников. Найденные потенциально взаимодействующие пары микроРНК – мРНК ген-мишень **открывают перспективы** для разработки более эффективных методов диагностики и лечения РМЖ и РЯ.

**Выявлены** закономерности в изменении уровня экспрессии исследованных генов в опухолях, определена роль эпигенетических механизмов в регуляции этих генов и показан опухоль специфичный характер этих изменений. Эти результаты имеют несомненное значение для развития наших представлений о патофизиологических молекулярных путях канцерогенеза, для понимания роли каждого из исследованных генов в онкогенезе и механизмах, вовлеченных в нарушение регуляции генов в злокачественных опухолях.

#### **Оценка достоверности результатов выявила, что:**

- работа выполнена с применением адекватных и современных методик проведения исследований;

- имеется достаточный объем наблюдений (76 парных образцов РЯ и 70 парных образцов РМЖ).

- все результаты получены с использованием сертифицированного оборудования и материалов, данные интерпретированы адекватно; выводы диссертации обоснованы, отражают сущность представленных результатов, полностью отвечают задачам и цели диссертационного исследования.

#### **Личный вклад соискателя**

Автор лично сформулировал цель и задачи исследования, предложила дизайн эксперимента, самостоятельно выполнила все молекулярно-биологические эксперименты и сопоставила полученные результаты с патоморфологическими, гистологическими, иммуногистохимическими и клиническими характеристиками образцов опухолей пациенток. Филиппова Е.А. провела биоинформатический анализ на основе доступных баз данных, а также статистический анализ полученных результатов, участвовала в научной интерпретации результатов. Автор участвовала в оформлении научных статей и заявок на патенты по теме диссертационной работы и результаты доложены и широко обсуждены на конференциях. Сотрудники Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ - Татьяна Павловна Казубская и

Кушлинский Николай Евгеньевич осуществляли сбор биологического материала. Сотрудники Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» лаборатории патогеномики и транскриптомики – Бурденный Алексей Михайлович и Пронина Ирина Валерьевна консультировали в вопросах постановки и выполнения экспериментов.

Диссертация Филипповой Е.А. «Аномальная экспрессия и аберрантное метилирование генов и микроРНК, связанных с апоптозом, в патогенезе рака молочной железы и яичников» по специальности 14.03.03 — «Патологическая физиология» соответствует пункту 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации №1168 от 01 октября 2018г.). В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 27 февраля 2020 года диссертационный совет принял решение присудить Филипповой Елене Александровне ученую степень кандидата медицинских наук. При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 17 докторов наук по специальности 14.03.03. - патологическая физиология, участвовавших в заседании, из 25 человек, входящих в состав совета, проголосовали: «за» 18, «против» - нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор,  
академик РАН

Кубатиев Аслан Амерханович

Ученый секретарь диссертационного совета  
кандидат медицинских наук

Скуратовская Лариса Николаевна

27 февраля 2020 г.