

## ОТЗЫВ

официального оппонента Пикина Олега Валентиновича на диссертацию Губенко Марины Сергеевны «Роль эпигенетических механизмов регуляции группы опухоль-ассоциированных генов в патогенезе немелкоклеточного рака легких», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: «Патологическая физиология» (3.3.3)

### **Актуальность работы**

Среди генетических факторов онкологических заболеваний ключевая роль отводится нарушениям функций опухолевых супрессоров и протоонкогенов. Исследования, направленные на изучение патогенетических механизмов, связанных с развитием злокачественных новообразований, представляет важную задачу для фундаментальных исследований в области патофизиологии и онкологии.

### **Научная новизна исследования и научных результатов**

Диссертационное исследование М.С. Губенко является фундаментальной научной работой, где впервые показан аномально высокий уровень метилирования генов MIR124-1/2/3, MIR125B-1, MIR129-2, MIR137, MIR1258 и MIR339, а также генов BIM и BAX в опухолевой ткани, по сравнению с прилежащей гистологически нормальной тканью легкого.

Впервые показано, что уровень метилирования промоторных районов генов BIM, BAX и генов мРНК MIR125B-1, MIR127, MIR137, MIR1258, MIR339 значительно повышался при переходе от ранних стадий к более поздним тяжелым стадиям развития опухоли.

Впервые в опухолях больных НМРЛ показано статистически значимое изменение уровня экспрессии мРНК белоккодирующего гена BAX в связи с изменением статуса метилирования его промотора, что указывает на функциональную роль метилирования в нарушении регуляции данного гена.

Впервые у пациентов с НМРЛ установлена статистически значимая обратная зависимость между уровнями экспрессии мРНК белоккодирующих генов и миРНК, участвующих в программируемой клеточной гибели: miR-125b-5p – BCL2/DAPK1; miR-127-5p – BCL2; miR-375 – BCL2/BIM/DAPK1; miR-339-3p – DAPK1.

### **Ценность для науки и практики выводов и рекомендаций, вытекающих из диссертационного исследования**

В диссертации М.С. Губенко получены данные о несомненной роли эпигенетических механизмах в патогенезе НМРЛ. По итогам проведенного исследования данные фундаментального характера выявления аномальной экспрессии и/или метилирования в генах DAPK1, ARAF1, BIM, BAX, BCL2 и регуляторных миРНК делает их перспективными в изучении механизмов канцерогенеза НМРЛ и его гистологических подтипов – аденокарциномы и плоскоклеточного рака легкого. Полученные результаты открывают перспективы для разработки более эффективных методов диагностики и лечения НМРЛ. Так, на основе данных по aberrантному метилированию промоторных районов генов миРНК построены новые системы маркеров с диагностическим потенциалом.

### **Структура и содержание диссертации**

Диссертация М.С. Губенко имеет традиционную структуру: изложена на 122 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов, списка использованной литературы.

Список литературы включает в себя 211 источников: 37 – русскоязычные источники, 174 – зарубежные источники.

Работа иллюстрирована 11 таблицами и 23 рисунками, облегчающими чтение и понимание материала.

Во введении автор указывает на актуальность проблемы, рассматривает цель работы и ее задачи, научную новизну и ее практическую значимость, приводит данные об апробации результатов работы.

В обзоре литературы достаточно подробно и полно отражено современное состояние изучаемой проблемы. Во второй главе описаны используемые в работе материалы методы исследования, а также приводятся клинические характеристики исследуемой выборки.

Третья глава включает 6 подразделов и содержит описание результатов и обсуждение исследования, а также подробно анализирует и критически осмысливает полученные в диссертационном исследовании результаты.

Выводы, которыми завершается диссертация, логично вытекают из содержания работы и принципиальных возражений не вызывают.

Принципиальных замечаний по работе нет.

### **Заключение**

Оценивая диссертационную работу М.С. Губенко в целом, следует отметить логическую завершенность и цельность этого исследования. Представленная работа является продуманным, последовательным и в то же время комплексным и всесторонним исследованием. Полученные результаты не вызывают сомнений.

Материалы диссертации М.С. Губенко отражены в 4 публикациях, рецензируемых периодических изданиях, входящих в список ВАК РФ, неоднократно докладывались на отечественных конференциях.

Автореферат и опубликованные статьи полностью отражают содержание диссертации.

По актуальности темы, новизне полученных данных и их научно-практической значимости, а также объему выполненных автором исследований диссертационная работа полностью соответствует требованиям п.п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного поста-

новлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 в действующей редакции, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Заведующий торакальным хирургическим отделением Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, доктор медицинских наук

О.В. Пикин

Подпись д.м.н. Пикина О.В. заверяю:

Учёный секретарь  
Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиал  
Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии»  
Минздрава России

Е.П. Жарова

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д.3  
Тел.: +7 (495) 150-11-22