

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.180.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАУЧНО-
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ОБЩЕЙ ПАТОЛОГИИ И
ПАТОФИЗИОЛОГИИ», ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ
СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 7 декабря 2023 г., № 13

О присуждении **Губенко Марине Сергеевне**, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Роль эпигенетических механизмов регуляции группы опухоль-ассоциированных генов в патогенезе немелкоклеточного рака легкого» по специальности 3.3.3. Патологическая физиология принята к защите 28 сентября 2023 года, протокол №11, диссертационным советом 24.1.180.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315 Москва, ул. Балтийская, д. 8; приказ Минобрнауки РФ №105/нк от 11 апреля 2012 г.

Соискатель Губенко Марина Сергеевна родилась 01.12.1987 года.

В 2020 году соискатель окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Лечебное дело». В 2020 была прикреплена к аспирантуре ФГБНУ «НИИОПП» для подготовки диссертации на соискание учёной степени кандидата наук без освоения программ подготовки научно-педагогических кадров по специальности «Патологическая физиология». В настоящее время работает врачом-онкологом Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной онкологический диспансер», и младшим научным сотрудником лаборатории

патогеномики и транскриптомики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» (по совместительству).

Диссертационная работа «Роль эпигенетических механизмов регуляции группы опухоль-ассоциированных генов в патогенезе немелкоклеточного рака легкого» выполнена в лаборатории патогеномики и транскриптомики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

Научный руководитель:

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».

Официальные оппоненты:

Тоневицкий Александр Григорьевич – член-корреспондент Российской академии наук, доктор биологических наук, профессор, декан факультета биологии и биотехнологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики»,

Пикин Олег Валентинович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением торакальной хирургии Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», в своем положительном заключении, подписанном руководителем лаборатории микроРНК геномики ИЦиГ СО РАН доктором биологических наук Рыковой Еленой Юрьевной, указано, что диссертационная работа

представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, содержащую решение актуальной задачи современной патофизиологии: получение новых научных результатов и положений, касающихся роли эпигенетической регуляции опухоль-ассоциированных генов в патофизиологических механизмах развития немелкоклеточного рака лёгкого. По актуальности темы, методическому и научному уровню, новизне и научно-практической значимости полученных результатов, обоснованности научных положений и выводов диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 с изменениями от 18.03.2023 г., предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Губенко Марина Сергеевна заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология. Работа обсуждена, и отзыв подготовлен в лаборатории микроРНК геномики, заслушан и одобрен на заседании Ученого совета Федерального исследовательского центра Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, протокол №9 от 10 ноября 2023 г.

Соискатель имеет 16 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 13 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 4 работы, общим объемом 27 страниц, в которых изложены основные результаты проведенных исследований. Все публикации написаны в соавторстве, что обосновано комплексным характером проведенных исследований. В 3 статьях Губенко Марина Сергеевна является первым автором. В остальных статьях авторский вклад Губенко Марины Сергеевны, отраженный в соответствующих разделах статей, допускает использование опубликованного материала для защиты диссертации. Недостоверные сведения о работах, опубликованных соискателем ученой степени, в диссертации отсутствуют. Сведения об опубликованных работах представлены в диссертации.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. **Губенко М.С.**, Логинов В.И., Бурденный А.М., Пронина И.В., Хохлова С.В., Перцов С.С. Роль микроРНК в канцерогенезе немелкоклеточного рака легкого. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2022, Т. 30, № 1. С. 123–131.
2. **Губенко М.С.**, Логинов В.И., Бурденный А.М., Пронина И.В., Казубская Т.П., Перцов С.С. Изменение уровня метилирования группы генов микроРНК как фактор развития и прогрессии немелкоклеточного рака лёгкого. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2022, Т. 174, № 8. С. 222-227.
3. **Губенко М.С.**, Логинов В.И., Бурденный А.М., Пронина И.В., Хохлова С.В., Перцов С.С. Метилирование ДНК в регуляции экспрессии генов апоптоза при немелкоклеточном раке легкого. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2022, Т. 66, № 4. С. 5-12.
4. Пронина И.В., **Губенко М.С.**, Бурдённый А.М., Казубская Т.П., Брага Э.А., Логинов В.И. Механизмы регуляции уровня экспрессии мРНК гена *DAPK1* при НМРЛ; связь с прогрессией. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2023. Т. 67, № 3. С. 12-15.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

на диссертацию: отзыв ведущей организации – Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», отзыв положительный, содержит замечания, на которые соискатель дал исчерпывающие ответы;

отзывы на автореферат прислали:

1. **Кедрова Анна Генриховна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии и отделением онкологии Академии последипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный Научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства России, главный внештатный специалист по онкологии ФМБА России; отзыв положительный, замечаний и вопросов не содержит;

2. **Порсева Валентина Вячеславовна**, доктор медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; отзыв положительный, замечаний и вопросов не содержит;
3. **Щеголев Александр Иванович**, доктор медицинских наук, профессор, врач высшей категории, заведующий 2-м патологоанатомическим отделением Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; отзыв положительный, замечаний и вопросов не содержит;
4. **Бяловский Юрий Юльевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; отзыв положительный, замечаний и вопросов не содержит;
5. **Литвицкий Петр Францевич**, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры патологической физиологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); отзыв положительный, замечаний и вопросов не содержит;
6. **Пономарева Анастасия Алексеевна**, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии Научно-исследовательского института онкологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр

Российской академии наук»; отзыв положительный, однако содержит замечания, на которые соискатель дала исчерпывающие ответы.

Во всех отзывах отмечается актуальность и новизна исследования, хороший методический уровень работы, практическая значимость.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается профилем выполненной диссертационной работы:

Тоневицкий Александр Григорьевич – специалист в области физиологии, патофизиологии и молекулярной биологии; в сферу научных интересов входит изучение механизмов внутриклеточного транспорта белков; исследование экспрессии генов, кодирующих белки, определяющие функциональное состояние человека; молекулярно-генетические процессы, в том числе молекулярные детерминанты развития рака;

Пикин Олег Валентинович – специалист в области торакальной хирургии в онкологии, а также реконструктивно-пластической хирургии в онкологии; научные интересы связаны с хирургическим и комбинированным лечением больных раком легкого, а также метастатических опухолей легких.

Научная работа лаборатории микроРНК геномики Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, связанная, в частности, с изучением механизмов регуляции экспрессии генов, в том числе микроРНК, а также исследования закономерностей молекулярных механизмов патофизиологических процессов, в том числе на уровне эпигенетических изменений, соответствует профилю работы Губенко М.С.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

доказано участие метилирования в инактивации белок-кодирующих генов при немелкоклеточном раке лёгких (НМРЛ): выявлено, что уровень метилирования генов *APAF1* (гена активации апоптоза, белок которого участвует в формировании апаптосомы) и *BAX* (белок способствует выходу из мембранного пространства митохондрий в цитозоль цитохрома С, что приводит к образованию в цитоплазме апаптосомы) регулирует уровень их экспрессии;

показан специфичный профиль изменения уровня метилирования генов регуляторных миРНК при гистотипах НМРЛ – плоскоклеточном раке лёгкого и аденокарциноме; выявлены как общие маркеры, так и специфичные для каждого вида рака лёгкого (для плоскоклеточного – *MIR124-2*, *MIR129-2*, для аденокарциномы – *MIR1258*);

показана корреляция уровней экспрессии миРНК miR-125b-5p, miR-127-5p, miR-339-3p, miR-375 в опухолевой ткани НМРЛ с патологическим изменением уровня экспрессии мРНК их генов-мишеней *DAPK1* (ключевого гена, участвующего в передаче сигналов «смерти» внутрь клетки и запускающего различные программы гибели клетки – апоптоз, аутофагия и др.), *BIM* (контролера активности анти-апоптозных белков семейства Bcl2), *BCL2* (контролирующего проницаемость митохондриальной мембраны, ингибирующего каспазы за счет предотвращения выхода цитохрома С из митохондрий).

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана аномальная экспрессии и/или метилирование в генах *DAPK1*, *APAF1*, *BIM*, *BAX*, *BCL2* и их регуляторных миРНК, и её влияние на прогрессию НМРЛ и его гистотипов – плоскоклеточного рака лёгких и аденокарциномы;

выявлена связь уровней экспрессии регуляторных миРНК и мРНК их генов-мишеней, что позволяет предполагать вовлеченность этих миРНК в общие патофизиологические процессы, протекающие при прогрессировании НМРЛ;

применительно к проблематике диссертации **результативно использован** широкий набор методов исследования: выделение нуклеиновых кислот из образцов ткани; модификация нуклеиновых кислот, а именно бисульфитная конверсия ДНК и обратная транскрипция РНК, а также ПЦР в реальном времени с применением интеркалирующего красителя SYBR Green и системы зондов соответственно.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

предложена система маркеров для диагностики НМРЛ, обладающая высоким потенциалом: *MIR125B-1*, *MIR1258*, *MIR137*, *MIR124-3* (Se = 98.9%, Sp = 94.5%, AUC=0.968);

показана перспективность дальнейших исследований по изучению эпигенетических механизмов канцерогенеза, а также целесообразность включения материалов исследования в курсы патофизиологии и онкологии в медицинских ВУЗах.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты получены на сертифицированном оборудовании с использованием современных научных методов, адекватных поставленным задачам; достоверность полученных результатов подкрепляется достаточным числом независимых экспериментов и использованием корректных методов статистической обработки экспериментальных данных в программе IBM SPSS Statistics 22.0 и Microsoft Excel 2019;

теория построена на известных, проверяемых данных, а также согласуется с опубликованными результатами по теме диссертации;

идея базируется на анализе передового отечественного и зарубежного опыта, обобщении экспериментальных и клинических данных;

использованы современные методы сбора, анализа и статистической обработки данных, проведено сравнение авторских результатов и полученных ранее данных из доступных литературных источников, научные положения и выводы обоснованы.

Личный вклад соискателя состоит в том, что совместно с научным руководителем разработана концепция исследования, самостоятельно проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, сформулированы цель и задачи исследования, определены методы, необходимые для выполнения исследования. Автором самостоятельно выполнены статистический анализ полученных данных и интерпретация результатов. Автор лично участвовал в подготовке научных статей по теме диссертации, результаты работы представлены автором в докладах на российских конференциях.

В ходе защиты диссертации критических замечаний не было. Соискателю были заданы вопросы дискуссионного характера, на которые были даны исчерпывающие ответы, полностью удовлетворившие членов совета.

На заседании 07.12.2023 г. диссертационный совет **принял решение:** за решение актуальной задачи современной патофизиологии – получения новых научных результатов и положений, касающихся роли эпигенетической регуляции опухоль-ассоциированных генов в патофизиологических механизмах развития немелкоклеточного рака легкого, присудить Губенко Марине Сергеевне ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

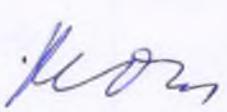
При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 16 докторов наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология, участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за – 16, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Заместитель председателя
диссертационного совета 24.1.180.01
доктор медицинских наук,
профессор, член-корреспондент РАН



Морозов Сергей Георгиевич

Ученый секретарь
диссертационного совета 24.1.180.01
доктор биологических наук,
доцент



Панкова Наталия Борисовна

7 декабря 2023 г.