

ОТЗЫВ

на диссертацию Осиповой Александры Александровны «Клинико-диагностическая значимость метилирования длинных некодирующих РНК и микроРНК генов в прогнозе и лечении люминального рака молочной железы на ранних стадиях», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)

Актуальность темы исследования

Рак молочной железы остается наиболее частым злокачественным новообразованием у женщин в Российской Федерации и в мире. Люминальные подтипы составляют большинство случаев, и именно на ранних (I–II) стадиях клиницист чаще всего сталкивается с проблемой прогноза: при сходных стандартных клинико-морфологических характеристиках (T, N, G, статус рецепторов стероидных гормонов, HER2, Ki-67) у части больных в отдаленные сроки развивается прогрессирование заболевания. Имеющиеся мультигенные экспрессионные тесты в отечественной практике имеют ограниченную доступность, поэтому поиск дополнительных, воспроизводимых и технически доступных молекулярных маркеров прогноза для этой группы больных представляет несомненный научный и практический интерес.

Метилирование промоторных CpG-районов генов некодирующих РНК (микроРНК и длинных некодирующих РНК) рассматривается как один из ранних и устойчивых эпигенетических механизмов нарушения регуляции опухолевого роста. При этом данные о прогностическом значении метилирования генов микроРНК при раке молочной железы остаются противоречивыми, а метилирование генов длинных некодирующих РНК при этом заболевании изучено мало. Изучение метилирования ДНК методом метил-специфичной ПЦР на операционном материале с длительным наблюдением за больными позволяет связать эпигенетические события с отдаленными результатами лечения. В связи с этим тема диссертационного исследования А.А. Осиповой является актуальной как для клинической лабораторной диагностики, так и для онкологии.

Научная новизна исследования

В работе на большом клиническом материале (парные образцы опухолевой и гистологически неизменной ткани молочной железы 367 больных, из них 276 больных люминальным раком молочной железы I–II стадий) изучен профиль метилирования панели из 8 генов микроРНК (MIR-129-2, MIR-1258, MIR-132, MIR-148a, MIR-191, MIR-212, MIR-34b/c, MIR-339) и 4 генов длинных некодирующих РНК (MEG3, GAS5, ZEB1-AS1, SEMA3B-AS1). Показано повышение частоты метилирования большинства изученных генов микроРНК в опухоли по сравнению с прилежащей тканью, установлена связь метилирования гена MIR-1258 со стадией, категориями T и N, а метилирования гена MEG3 — со стадией и размером первичной

опухоли. Выявлены пары кометилированных генов (в том числе MIR-1258/MIR-339 и MEG3/SEMA3B-AS1).

Одним из наиболее значимых результатов является то, что при медиане наблюдения около 99 месяцев оценены 5- и 10-летние общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования в зависимости от статуса метилирования. В многофакторном анализе Кокса метилирование гена MIR-148a сохранило самостоятельное значение для общей выживаемости, а метилирование генов MIR-191 и MIR-129-2 — для выживаемости без прогрессирования наряду со степенью злокачественности опухоли и статусом регионарных лимфатических узлов. Показана связь метилирования генов MEG3 и SEMA3B-AS1 с более высокой частотой прогрессирования заболевания.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные данные расширяют представления об эпигенетических механизмах прогрессирования люминального рака молочной железы и о роли некодирующих РНК в этом процессе. Практическая значимость работы состоит в обосновании возможности использования статуса метилирования генов MIR-148a, MIR-191, MIR-129-2, MEG3 и SEMA3B-AS1 в опухоли как дополнительного инструмента оценки риска прогрессирования у больных люминальным раком молочной железы I–II стадий и стратификации их по интенсивности диспансерного наблюдения после завершения специального лечения. Метил-специфичная ПЦР является технически доступным методом, выполнимым на стандартном оборудовании молекулярно-генетической лаборатории.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Исследование выполнено на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; молекулярно-генетическая часть — в лаборатории патогеномики и транскриптомики ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии». Дизайн работы предусматривает основную группу (люминальный рак I–II стадий, n=276) и две группы сравнения (люминальный рак III стадии, n=40; нелюминальный рак I–II стадий, n=51), а также контрольные образцы ткани молочной железы. Для анализа отбирались образцы с содержанием опухолевых клеток не менее 70%, качество выделенной ДНК контролировалось спектрофотометрически и электрофоретически, метил-специфичная ПЦР выполнялась с положительным и отрицательным контролем метилирования. Статистическая обработка проведена с применением корреляционного анализа, построения кривых выживаемости по Каплану–Майеру с log-rank-тестом, одно- и многофакторного регрессионного анализа Кокса. Объем материала, длительность наблюдения и использованные методы позволяют считать основные результаты обоснованными.

Диссертация изложена на 149 страницах, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материал и методы», главы результатов собственных

исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы (174 источника), иллюстрирована 58 таблицами и 25 рисунками. Выводы соответствуют поставленным задачам. По теме диссертации опубликовано 7 работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России; результаты доложены на всероссийских научных конференциях и XXIX Российском онкологическом конгрессе (2025).

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний к работе нет. В порядке пожеланий можно отметить следующее.

1. Практические рекомендации, на наш взгляд, выиграли бы от представления в виде наглядного алгоритма, показывающего, как предлагаемые эпигенетические маркеры могут сочетаться со стандартными клинико-морфологическими факторами прогноза при планировании диспансерного наблюдения.

2. Учитывая, что в названии работы подчеркивается клинико-диагностическое значение метилирования, было бы интересно дополнить результаты оценкой диагностической информативности изученных маркеров (чувствительность, специфичность) в отношении разграничения опухолевой и гистологически неизменной ткани молочной железы.

3. Работа выиграла бы от включения нескольких клинических наблюдений, иллюстрирующих течение заболевания у больных с различным статусом метилирования изученных генов, что сделало бы полученные результаты более наглядными для практикующих онкологов.

В порядке научной дискуссии хотелось бы задать автору следующие вопросы:

1. Чем определялся выбор именно этих 8 генов микроРНК и 4 генов длинных некодирующих РНК для формирования исследуемой панели?

2. Возможно ли, по мнению автора, определение статуса метилирования изученных генов на материале трепан-биопсии до начала лечения, а в перспективе — в циркулирующей опухолевой ДНК плазмы крови?

3. Какой из изученных маркеров или какое их сочетание автор считает наиболее перспективным для первоочередного внедрения в клиническую практику?

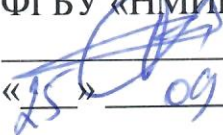
Высказанные пожелания не носят принципиального характера и не снижают высокой оценки диссертационной работы.

Заключение

Диссертация Осиповой Александры Александровны «Клинико-диагностическая значимость метилирования длинных некодирующих РНК и микроРНК генов в прогнозе и лечении люминального рака молочной железы на ранних стадиях», является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи — определение клинического и прогностического значения метилирования

генов микроРНК и длинных некодирующих РНК у больных люминальным раком молочной железы I–II стадий, имеющей значение для клинической лабораторной диагностики и онкологии.

По актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Осипова Александра Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Доктор медицинских наук,
заместитель генерального директора
по образовательной и научной деятельности
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
 (Снеговой Антон Владимирович)
«15» _____ 2026 г.

Подпись Снегового А.В. заверяю:
Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
 Е.П. Жарова

Сведения о лице, представившем отзыв:

Снеговой Антон Владимирович, доктор медицинских наук,
заместитель генерального директора по образовательной и научной
деятельности федерального государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский центр радиологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ
радиологии» Минздрава России).

Почтовый адрес: 249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королёва, д. 4.
Телефон: 89162657638

Адрес электронной почты: anvs2012@gmail.com

Даю согласие на сбор, обработку, хранение и размещение моих
персональных данных, необходимых для работы диссертационного совета.