

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Глазановой Татьяны Валентиновны на диссертационную работу Осиповой Александры Александровны на тему «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

Актуальность темы диссертационного исследования

Рак молочной железы представляет собой широко распространенное онкологическое заболевание, для которого характерна значительная гетерогенность. Несмотря на современные методы лечения, учитывающие эту гетерогенность, смертность от РМЖ остается высокой. Среди всех разновидностей рака молочной железы люминальные подтипы выявляются особенно часто. На их долю приходится значительная часть случаев гормонозависимых новообразований молочных желез. Исход заболевания определяется совокупностью факторов, включая распространенность процесса, молекулярные характеристики опухолевой ткани и ответ на проводимое лечение. На ожидаемые результаты лечения люминального рака влияет целый комплекс характеристик, отражающих особенности опухолевого процесса на момент постановки диагноза.

До относительно недавнего времени считалось, что белки являются единственным конечным продуктом реализации генетической информации, поэтому исследования патогенеза заболеваний, и разработка подходов к их лечению были в основном сфокусированы на белок-кодирующих генах. Однако с помощью современных методов анализа было выявлено целое множество длинных некодирующих транскриптов, которые по своему числу и разнообразию не уступают белковому. Это повлекло за собой всестороннее изучение функций днРНК. Как известно, некодирующие РНК – это РНК-регуляторы экспрессии генов, из них состоит почти 90% транскриптома млекопитающих.

Изменения в статусе метилирования могут быть связаны с различными патологическими состояниями, в частности, такими как онкогенез. Так, гиперметилирование генов-супрессоров опухолевого роста, часто наблюдаемое в злокачественно трансформированных клетках, приводит к их подавлению. При этом деметилирование может способствовать активации онкогенов.

В последние годы особое внимание уделяется изучению некодирующих РНК при злокачественных опухолях, а именно микроРНК и днРНК. Значительный вклад в развитие

злокачественных опухолей вносит нарушение экспрессии и регуляторной функции микроРНК. Злокачественно трансформированные опухолевые клетки характеризуются неконтролируемым ростом, а их абберантный фенотип определяется экспрессией различных генов микроРНК, мутации и метилирование которых часто наблюдаются при различных онкологических заболеваниях. Некоторые микроРНК подавляют развитие опухоли, а некоторые – индуцируют ее развитие. Ряд из них обладает антиметастатическими свойствами, например, микроРНК-31, которая способствует снижению экстравазации опухолевых клеток и угнетает их жизнеспособность в новой среде. Сниженная экспрессия микроРНК, тормозящих процессы опухолевой трансформации и прогрессии рака, может быть обусловлена метилированием промоторных островков CpG кодирующих генов или мутациями, что отмечается при РМЖ.

Известно, что днРНК принимают участие в основных процессах регуляции экспрессии генов и могут оказывать как индуцирующее, так и супрессирующее опухоль действие. При этом опухолеиндуцирующий эффект будет зависеть от функциональных характеристик конкретного вида днРНК, участвующих в молекулярном каскаде реакций. Любые эпигенетические события, например, метилирование целевого гена, возникновение мутаций генов, повышение числа его копий в соответствующих локусах могут приводить к изменению структуры и функциональных характеристик днРНК, что влечет за собой опухолевую трансформацию клеток.

Таким образом, микроРНК и днРНК несомненно играют важную роль в патогенезе РМЖ и их действие их может быть разнонаправленным. Однако несмотря на достаточно большое количество исследований, посвященных роли микроРНК и днРНК при раке молочной железы, результаты, в частности, касающиеся особенностей метилирования, зачастую неполны и противоречивы, что обуславливает как необходимость дальнейших исследований в целом, так и актуальность рассматриваемой диссертационной работы Осиповой Александры Александровны.

Степень обоснованности и научных, положений, выводов и рекомендаций

Объем исследования и методический подход, использованные автором для формирования групп и статистической обработки данных, являются достаточными для получения достоверных результатов. Автором проведен анализ результатов ретроспективного, одноцентрового, комплексного обследования и лечения 367 женщин в постменопаузе, в возрасте от 47 до 79 лет, больных РМЖ, преимущественно люминальным вариантом, в различных стадиях опухолевого процесса. В качестве контрольной группы использованы 16 мортализованных образцов ткани молочных желез, взятых у женщин без

онкологических заболеваний в анамнезе. Сформированы группы в зависимости от молекулярно-биологического подтипа РМЖ, из них с люминальными подтипами I-II стадии – 276 пациенток (основная группа), с люминальными подтипами III стадии – 40 пациенток, с нелюминальными подтипами I-II стадии – 51 пациентка. Используемые автором методы исследования, в том числе, клинико-лабораторные и статистические, адекватны поставленным задачам, современны и информативны. Выносимые на защиту положения, практические рекомендации и выводы логичны и аргументированы. Этические нормы научного исследования соблюдены.

Новизна и достоверность полученных результатов

Автором проведен комплексный анализ частоты метилирования широкой панели генов микроРНК и днРНК у пациентов с люминальным РМЖ I-II стадий для определения ее клинической значимости. Доказано, что частота метилирования генов микроРНК (MIR-129-2, MIR-132, MIR-148a, MIR-34b/c, MIR-1258, MIR-339) в ткани опухоли пациентов с люминальным РМЖ I-II стадий повышена по сравнению с таковой в прилежащей нормальной ткани молочной железы. Установлена прямая корреляция частоты метилирования гена микроРНК MIR-1258 с клинической стадией РМЖ, размером первичной опухоли (категория T) и статусом лимфатических узлов (N).

Также впервые показано, что в опухолевой ткани больных люминальным РМЖ I-II стадий повышена частота метилирования группы генов днРНК (MEG3, GAS5, ZEB1-AS1, SEMA3B-AS1) и установлена прямая корреляция частоты метилирования гена днРНК MEG3 с клинической стадией и размером первичной опухоли (категория T). Выявлена связь прогрессирования опухолевого процесса при люминальном РМЖ I-II стадий с метилированием генов микроРНК MIR-191 и MIR-129-2, а риска смерти – с метилированием гена MIR-148a.

Что же касается генов днРНК, то автором установлено, что метилирование генов MEG3 и SEMA3B-AS1 повышает частоту прогрессирования опухолевого процесса, а метилирование генов GAS5 и ZEB1-AS1, напротив, снижает частоту прогрессирования рака молочной железы.

Достоверность полученных результатов диссертационной работы Осиповой А.А. определяется достаточным количеством наблюдений, репрезентативностью и сопоставимостью по объему выделенных групп, использованием современных методов исследования и статистического анализа. Результаты логично обоснованы и имеют несомненное значение для науки и практической медицины.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные в результате исследования особенностей метилирования генов микроРНК и днРНК новые данные позволяют охарактеризовать на молекулярном уровне патогенетические механизмы развития и прогрессирования люминального рака молочной железы. Полученные автором сведения расширяют представления о взаимосвязи клинического течения РМЖ с эпигенетическими событиями. Кроме того, показатели метилирования генов в измененной и не пораженной опухолевым процессом ткани молочной железы можно использовать в качестве диагностических и прогностических маркеров развития рака молочной железы, что подтверждает их практическую значимость.

Общая характеристика и содержание работы

Диссертационная работа построена по традиционному плану, изложена на 149 листах машинописного текста и содержит оглавление, введение, обзор литературы, главу с описанием материалов и методов, главу результатов собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы. Список литературы включает 174 источника, из них 14 на русском языке. Около 25% использованных источников опубликовано после 2020 года. Работа иллюстрирована 25 рисунками и 58 таблицами.

Во введении обоснована актуальность исследования, сформулированы цель и задачи, изложена научная новизна, теоретическая и практическая значимость, положения, выносимые на защиту.

Первая глава содержит обзор данных литературы, касающихся метилирования генов микроРНК и днРНК при раке молочной железы. Автором дано подробное описание современных молекулярно-биологических аспектов рака молочной железы с акцентом на особенности роли экспрессии генов микроРНК и днРНК и их метилирования на различных стадиях заболевания.

Во 2-й главе «Материалы и методы» дана клиническая характеристика обследованной группы больных раком молочной железы, подробно и всесторонне описаны методы молекулярно-генетического исследования, в том числе, особенности подбора праймеров для метил-специфичной ПЦР. Представлены методы статистической обработки данных, применение которых позволило автору получить достоверные результаты.

Третья глава посвящена результатам собственных исследований. Автор подробно приводит полученные данные и их анализирует. Описаны частоты метилирования различных генов микроРНК и днРНК в злокачественно трансформированной ткани пациенток с РМЖ в сравнении с гистологически не пораженной тканью молочной железы.

Проведена оценка метилирования генов микроРНК и днРНК в первичной опухоли разных подтипов РМЖ с учетом стадии заболевания. Исследованы корреляции метилирования различных генов микроРНК и днРНК в ткани опухоли и в не измененных гистологически образцах. Проанализирована прогностическая роль метилирования генов микроРНК и днРНК при люминальном раке молочной железы I-II стадий.

В 4-й главе приводится обсуждение результатов исследования с детальным анализом всех полученных данных и сопоставление их с данными других исследователей. Выводы соответствуют поставленным задачам и в полной мере отражают основные результаты работы. Практические рекомендации обоснованы и логически вытекают из содержания диссертации.

Автореферат оформлен в соответствии с современными требованиями и отражает основные положения диссертации. По теме диссертационного исследования опубликовано 7 научных работ, в том числе 4 статьи в журналах перечня ВАК Минобрнауки России, результаты отражены в докладах на Всероссийских конференциях.

Замечания и вопросы по диссертации

Принципиальные замечания по диссертационной работе отсутствуют. Незначительные стилистические погрешности и опечатки, встречающиеся в тексте, не оказывают существенного влияния на восприятие текста в целом и не уменьшают научной и практической значимости представленной работы.

В порядке дискуссии хотелось бы обсудить следующие вопросы:

1. Встречались ли в обследованной когорте пациентки с наследственными формами рака молочной железы, на долю которых может приходиться 5–10 % случаев РМЖ в целом? И если встречались, то были ли у них какие-то особенности метилирования изученных Вами генов РНК?
2. Имела ли место и учитывалась ли при исследованиях возможная деградация ДНК в архивных образцах, особенно тех, которые хранились, начиная с 1998 года?

Заключение

Диссертационная работа Осиповой Александры Александровны на тему «Клинико-диагностическая значимость метилирования длинных некодирующих РНК и микроРНК генов в прогнозе и лечении люминального рака молочной железы на ранних стадиях», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика и 3.1.6. Онкология, лучевая

терапия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной и имеющей существенное значение для клинической лабораторной диагностики и онкологии научной задачи – установление клинической значимости частоты метилирования генов микроРНК и длинной некодирующей РНК у больных люминальным раком молочной железы.

По своей актуальности, методическому уровню, объему исследований, научной новизне и практической значимости работа полностью соответствует требованиям п. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а автор, Осипова Александра Александровна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Официальный оппонент:

Руководитель научно-исследовательской лаборатории иммунологии
Федерального государственного бюджетного учреждения
«Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии
Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России)
доктор медицинских наук

07» сентября 2026 г.



Глазанова Татьяна Валентиновна

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии
Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России)
191024, г. Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16
Тел.: +7 (921) 997-51-31
E-mail: tatyana-glazanova@yandex.ru

Подпись доктора медицинских наук Глазановой Т.В. заверяю
Ученый секретарь ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России
доктор медицинских наук



Павлова Ирина Евгеньевна