

УТВЕРЖДАЮ
Проректор по образовательной
и научной деятельности
ФГАОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России,
к.м.н. Хавкина Е.Ю.



«09» сентября 2026 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного автономного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы 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», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Актуальность темы выполненной работы

Актуальность темы диссертационного исследования, выполненного Осиповой А.А., не вызывает сомнения и обусловлена необходимостью изучения новых лабораторных маркеров, которые могут быть использованы в диагностике, оценке клинического течения рака молочной железы и их прогнозе. В настоящее время лабораторные исследования играют важную роль в диагностике наиболее часто выявляемых злокачественных опухолей человека и среди них рак молочной железы. Диагностика злокачественных опухолей молочной железы остается одной из актуальных проблем

клинической онкологии ввиду гетерогенности этих опухолей, возможности метастазирования и распространенности данного заболевания среди женского населения. Несмотря на определённые успехи в прогнозировании эффективности лечения и относительно благоприятный клинический прогноз рака молочной железы, проблема поиска значимых для лечения и контроля над течением заболевания молекулярно-генетических маркёров по-прежнему остаётся открытой и значимой для онкологии, в связи с высокой онкологической смертностью среди женского населения.

Особый интерес представляют малые некодирующие РНК (miRNA) и длинные некодирующие РНК (lncRNA), участвующие в регуляции ключевых онкогенных и супрессорных путей. Изучение их дифференциальной экспрессии при РМЖ открывает перспективы не только для ранней диагностики, но и для создания персонализированных прогностических подходов лечения, что определяет несомненную актуальность настоящей работы.

Научная новизна

Научная новизна работы заключается в комплексном изучении эпигенетических изменений при люминальном раке молочной железы ранних стадий с одновременной оценкой метилирования генов микроРНК и длинных некодирующих РНК и установлении их клинической и прогностической значимости.

В рамках исследования впервые на значительном клиническом материале проведена комплексная оценка статуса метилирования 12 генов некодирующих РНК, включая гены микроРНК MIR-129-2, MIR-1258, MIR-132, MIR-148a, MIR-191, MIR-212, MIR-34b/c, MIR-339 и длинных некодирующих РНК MEG3, GAS5, ZEB1-AS1, SEMA3B-AS1 у больных люминальным раком молочной железы.

Установлены статистически значимые различия частоты метилирования ряда генов микроРНК в опухолевой и морфологически неизменной ткани

молочной железы. В частности, в опухолевой ткани достоверно чаще выявлялось метилирование MIR-129-2, MIR-132, MIR-148a, MIR-34b/c, MIR-1258 и MIR-339, тогда как метилирование MIR-191 и MIR-212 встречалось достоверно ниже.

Новыми являются данные о взаимосвязи эпигенетических изменений с клинико-морфологическими характеристиками опухоли. Установлена положительная корреляция частоты метилирования MIR-1258 со стадией заболевания, размером первичной опухоли и поражением регионарных лимфатических узлов. Для MEG3 установлена прямая корреляция частоты метилирования со стадией и размером первичной опухоли.

Существенным элементом научной новизны является установление прогностической значимости статуса метилирования отдельных генов. Показано, что метилирование MIR-148a ассоциировано с неблагоприятным прогнозом по общей выживаемости, а метилирование MIR-191 и MIR-129-2 – с повышением риска прогрессирования заболевания. При многофакторном анализе установлено увеличение вероятности прогрессирования при наличии метилирования MIR-191 в 3,48 раза и MIR-129-2 в 9,81 раза.

Новыми являются также результаты, характеризующие прогностическую роль длинных некодирующих РНК. Установлено, что метилирование GAS5, ZEB1-AS1 ассоциировано с меньшей частотой прогрессирования.

Отдельное значение имеет проведенный автором комплексный анализ взаимосвязи эпигенетических маркеров с клиническим течением заболевания, позволивший перейти от описания различий в частоте метилирования к оценке их потенциальной прогностической роли. Это существенно расширяет представление о возможности использования эпигенетических характеристик опухоли в качестве дополнительных молекулярных критериев стратификации больных.

Таким образом, научная новизна работы заключается не только в выявлении различий метилирования исследованных генов между опухолевой и нормальной тканью, но и в установлении их взаимосвязи со стадией, размером опухоли, состоянием регионарных лимфатических узлов, общей выживаемостью и выживаемостью без прогрессирования, что позволяет обосновать перспективность исследования эпигенетических показателей в качестве дополнительных прогностических маркеров люминального РМЖ. Также результаты исследования расширяют современные представления о роли эпигенетических механизмов в прогрессировании люминального рака молочной железы и формируют научную основу для дальнейшей разработки комбинированных молекулярно-лабораторных панелей прогноза заболевания.

Степень обоснованности, достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертационной работы Осиповой А.А. определяется четкой постановкой цели и задач исследования, соответствием примененных методов поставленным задачам, достаточным объемом исследованного клинического материала и использованием современных молекулярно-биологических и статистических методов.

Исследование выполнено на значительном клиническом материале. В основную группу вошли 276 пациенток с люминальным раком молочной железы I-II стадий, у которых исследованы парные образцы опухолевой и морфологически не измененной ткани молочной железы. Дополнительно изучены группы пациенток с люминальным РМЖ III стадии и нелюминальными подтипами заболевания. Для определения статуса метилирования использован метод МС-ПЦР после бисульфитной конверсии ДНК.

Поставленные задачи последовательно направлены на изучение частоты метилирования генов микроРНК и длинных некодирующих РНК, определение их взаимосвязи с клинико-морфологическими характеристиками опухоли и оценку их прогностической значимости по показателям общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования.

Статистическая обработка результатов выполнена с применением методов, соответствующих характеру исследуемых данных, включая сравнительный и корреляционный анализ, анализ выживаемости Каплан-Майер и регрессионный анализ Кокса.

Выводы диссертации логически вытекают из результатов исследования и соответствуют поставленным цели и задачам. Практические рекомендации основаны на выявленных статистически значимых взаимосвязях между статусом метилирования исследованных генов и клиническим течением заболевания.

Таким образом, научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации имеют достаточную степень обоснованности.

Теоретическая и практическая ценность диссертации

Научная и практическая значимость работы заключается в том, что впервые в России на большой когорте пациентов был изучен совместный профиль метилирования группы генов микроРНК и длинных некодирующих РНК при люминальных подтипах рака молочной железы на ранних стадиях.

Впервые в проведенном исследовании изучено метилирование панели генов микроРНК MIR-129-2, MIR-1258, MIR-132, MIR-148a, MIR-191, MIR-212, MIR-34b/c, MIR-339 и длинных некодирующих РНК MEG3, GAS5, ZEB1-AS1, SEMA3B-AS1. В опухолевой ткани больных люминальным РМЖ I-II стадий выявлено повышение частоты метилирования ряда генов микроРНК и днРНК по сравнению с нормальной тканью. Обнаружена взаимосвязь метилирования MIR-1258 с клинической стадией, размером первичной опухоли и статусом регионарных лимфатических узлов. Для гена

MEG3 также установлена прямая корреляционная связь частоты метилирования с клинической стадией, размером первичной опухоли.

Важным результатом работы является установление прогностической значимости отдельных эпигенетических изменений. Показано, что метилирование MIR-191 и MIR-129-2 связано с повышением риска прогрессирования заболевания, тогда как метилирование MIR-148a ассоциировано с неблагоприятными показателями общей выживаемости.

Получены новые данные о прогностической роли длинных некодирующих РНК. Метилирование MEG3 и SEMA3B-AS1 ассоциировано с более высокой частотой прогрессирования, тогда как наличие метилирования GAS5 и ZEB1-AS1 характеризуется меньшей частотой прогрессирования заболевания.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что изменение статуса метилирования генов микроРНК и длинных некодирующих РНК сопряжено не только с наличием опухолевого процесса, но и с рядом клинико-морфологических характеристик опухоли и особенностями дальнейшего течения заболевания.

Таким образом, результаты диссертационной работы расширяют существующие представления об эпигенетических механизмах формирования клинического поведения люминального рака молочной железы на ранних стадиях.

Статистически значимые и четко сформулированные выводы, а также практические рекомендации диссертации базируются на результатах проведенных исследований и логически вытекают из поставленных задач. Результаты дают основание считать, что полученные соискателем Осиповой А.А. данные являются новыми и статистически значимыми.

Представленная диссертационная работа соответствует специальностям 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки) является клинико-лабораторным

исследованием метилирования длинных некодирующих РНК и микроРНК генов в ткани молочной железы больных ранним раком молочной железы, выявлением отклонения этих маркеров от нормы и их связь с развитием и прогрессией онкологического процесса в организме человека. Тема работы, использованные методы и материалы, полученные результаты и их обсуждение, выводы и практические рекомендации соответствуют паспорту специальностям 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Общая характеристика работы и её оформление

Диссертация состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Общий объем диссертации 154 страницы, диссертация иллюстрирована 58 таблицами и 25 рисунками. Указатель литературы содержит 174 источников, из них 14 работ отечественных и 160 зарубежных авторов.

Глава 1. - Обзор литературы посвящена современным представлениям о раке молочной железы, молекулярно-биологических особенностях микроРНК и длинных некодирующих РНК, их роли в канцерогенезе, диагностике и прогнозировании РМЖ. Глава формирует необходимую теоретическую основу для проведения собственного исследования.

Глава 2. Материалы и методы исследования содержит характеристику клинического материала, описание этапов получения и подготовки биологического материала, выделения ДНК, бисульфитной конверсии, метил-специфичной ПЦР и статистической обработки данных. Выбранные методы соответствуют цели и задачам исследования.

Глава 3. Результаты собственных исследований является основной по объему и содержанию. В ней последовательно представлены результаты исследования метилирования генов микроРНК и днРНК, их взаимосвязи с клинико-морфологическими характеристиками опухоли, молекулярно-биологическими подтипами и показателями выживаемости. Особую

значимость имеют результаты подразделов 3.4 и 3.5, посвященных оценке прогностической роли метилирования микроРНК и днРНК при люминальном РМЖ I-II стадий.

Глава 4. Обсуждение результатов исследования содержит сопоставление полученных данных с результатами отечественных и зарубежных исследований, обсуждение возможных механизмов выявленных взаимосвязей и клинического значения полученных результатов. Глава логично завершает изложение результатов исследования.

Автореферат полностью отражает основные результаты и положения научного исследования. Структура и оформление автореферата соответствуют предъявляемым требованиям.

Значимость полученных соискателем результатов для развития клинической лабораторной диагностики

Значимость диссертационного исследования Осиповой А.А. определяется тем, что полученные результаты расширяют возможности молекулярно-генетических методов исследования в оценке биологических особенностей и прогноза течения люминального рака молочной железы. В работе показана диагностическая и прогностическая информативность определения статуса метилирования генов микроРНК и длинных некодирующих РНК в опухолевой ткани. С позиции клинической лабораторной диагностики важным результатом является установление прогностической значимости отдельных эпигенетических маркеров. Определение метилирования MIR- 148a, MIR- 191 и MIR- 129-2 предложено использовать для оценки риска прогрессирования и дополнительной стратификации больных люминальным РМЖ ранних стадий. Полученные данные о метилировании генов MEG3 и SEMA3B-AS1 как маркеров неблагоприятного прогноза, а GAS5 и ZEB1-AS1— как маркеров, ассоциированных с более благоприятным течением заболевания, создают предпосылки для формирования молекулярного профиля риска пациентов на

основе лабораторных показателей. Значимость работы для клинической лабораторной диагностики определяется также тем, что исследование выполнено с использованием МС-ПЦР после бисульфитной конверсии ДНК, то есть методического подхода, потенциально пригодного для воспроизведения в специализированных молекулярно-диагностических лабораториях.

Сформулированные цель, задачи, научные положения и рекомендации работы обоснованы и подтверждаются материалами диссертации. Выводы соответствуют задачам диссертационной работы. Статистическая значимость результатов исследований обеспечена глубокой проработкой литературных источников, как отечественных, так и зарубежных, посвященных изучаемой проблеме, применением совокупности современных методов соответственно цели, задачам и логике исследования, качественным анализом исходных данных, репрезентативным объемом выборки обследованных лиц.

В работе использованы результаты обследования 276 больных с впервые выявленными опухолями молочной железы. Клинический диагноз новообразования у всех обследованных пациентов подтвержден данными морфологического исследования опухоли и ее регионарных метастазов.

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России.

Статистическая значимость полученных данных не вызывает сомнений. По материалам диссертации опубликовано 4 научные работы, в том числе из них в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертационных исследований по специальностям 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия. В опубликованных работах в полной мере изложены основные положения диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертационного исследования рекомендуется использовать в практической деятельности отделений онкологии, а также в учебном процессе на занятиях с ординаторами, аспирантами, онкологами, врачами клинической лабораторной диагностики, в материалах лекций и семинаров, по специальностям «Клиническая лабораторная диагностика» и «Онкология, лучевая терапия».

Результаты исследований, полученные при выполнении диссертации, опубликованы в виде методических рекомендаций для использования в практической деятельности специалистами онкологами, а также врачами клинической лабораторной диагностики.

Материалы диссертации используются на лекционных и семинарских занятиях с курсантами циклов повышения квалификации врачей на кафедре клинической биохимии и лабораторной диагностики ФДПО ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ.

Полученные результаты могут служить основой для дальнейшей клинической валидации исследованных эпигенетических маркеров, разработки стандартизированных лабораторных алгоритмов их определения и оценки возможности включения данных исследований в комплексную систему персонализированного прогностического сопровождения больных раком молочной железы.

Замечания по работе

Принципиальных замечаний по дизайну и существу диссертационного исследования, в том числе по оформлению диссертационной работы и автореферата Осиповой Александры Александровны, нет. В тексте диссертации имеются отдельные опечатки и стилистические погрешности, ряд утверждений автора носят дискуссионный характер, подтверждая тем самым ее актуальность и научно-практическую значимость. Замечаний,

снижающих общую положительную оценку работы нет, однако следует отметить, что отдельные фрагменты могли бы быть представлены более компактно с усилением критического сопоставления результатов различных исследовательских групп.

Заключение

Диссертация 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» представляет собой завершенную самостоятельную научно-квалификационную работу, которая вносит значительный вклад в развитие клинической лабораторной диагностики и клинической онкологии.

В диссертационной работе решена задача определения информативности лабораторного метода оценки статуса метилирования генов микроРНК и днРНК и установления молекулярных маркеров, потенциально пригодных для дополнительной прогностической стратификации пациентов с люминальным РМЖ, что имеет существенное значение для развития клинической лабораторной диагностики. В исследовании была решена еще одна задача для клинической онкологии – выявление эпигенетических факторов, ассоциированных с клиническим течением заболевания, риском прогрессирования и показателями выживаемости, что создает основу для более точной индивидуальной оценки прогноза и формирования групп динамического наблюдения.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической ценности полученных результатов, диссертация соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №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 (медицинские науки).

Отзыв на диссертацию заслушан, обсужден и утвержден на научной конференции кафедры клинической лабораторной диагностики и кафедры онкологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации протокол № 31 от 08 сентября 2026 г.

Заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом лабораторной иммунологии
ФГАОУ ДПО РМАНПО

доктор медицинских наук, профессор

Согласен на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных
08 сентября 2026 г.

Годков М.А.

Заведующая кафедрой онкологии и паллиативной медицины имени академика А.И. Савицкого
ФГАОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России

доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН

Согласен на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных
08 сентября 2026 г.

Поддубная И.В.

Подписи д.м.н., профессора Годкова Михаила Андреевича и д.м.н., профессора, академика РАН Поддубной Ирины Владимировны заверяю
Ученый секретарь

ФГАОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России

доктор медицинских наук, доцент

Шестакова Е.А.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.
Тел. +7 (495) 680-05- 99

E-mail: ShestakovaEA@rmapo.ru

Информация о лице, утвердившем отзыв ведущей организации:

Хавкина Елена Юрьевна

Проректор по образовательной и научной деятельности,
кандидат медицинских наук

Основное место работы – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации



Хавкина Елена Юрьевна

Подпись к.м.н. Хавкиной Е.Ю. заверяю:



Ученый секретарь
ФГАОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России,
д.м.н., доцент
Шестакова Екатерина Алексеевна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Учредитель организации: Министерство здравоохранения Российской Федерации

Почтовый адрес: 125993, город Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.

Тел. +7 (495) 680-05- 99

Адрес электронной почты: rmapo@rmapo.ru

Сетевой адрес (URL) официального сайта организации в сети Интернет: <http://www.rmanpo.ru/>