

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Директор федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический

научный центр имени академика Н.П. Бочкова» (ФГБНУ «МГНЦ»), доктор медицинских наук, академик РАН  
Куцев С.И.



«25» декабря 2024 г.

## **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

**Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» (ФГБНУ «МГНЦ»)** на диссертацию Кагировой Эвелины Марсельевны «Молекулярно-генетическая характеристика рака молочной железы и рака яичников у женщин из Республики Башкортостан» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по научной специальности 1.5.7 Генетика.

### **Актуальность темы диссертации и новизна исследования**

Развитие молекулярно-генетических технологий предоставляет возможность не только своевременно выявлять патологические изменения на уровне ДНК, но и разрабатывать индивидуализированные подходы к терапии, которые учитывают уникальные генетические особенности опухоли каждого пациента. Кроме того, использование этих технологий играет важную роль в профилактике онкологических заболеваний среди членов семей пациентов. Генетическое тестирование позволяет выявлять наследственные варианты, что дает возможность своевременно проводить скрининг и профилактические мероприятия среди родственников, находящихся в группе повышенного риска. Такой подход способствует не только улучшению лечения, но и снижению вероятности развития заболевания у ближайших родственников пациента, что делает молекулярно-генетические исследования неотъемлемой частью комплексного подхода к борьбе с онкологическими заболеваниями.

Диссертационная работа Кагировой Эвелины Марсельевны посвящена оценке спектра и частоты герминальных и соматических мутаций при раке молочной

железы и раке яичников у женщин из Республики Башкортостан с учетом подтипов опухоли, наследственных факторов и структуры исследуемой выборки. Научная новизна диссертационной работы Кагировой Э.М. заключается в изучении молекулярного портрета опухолей и герминальных мутаций у женщин с различными формами рака молочной железы и серозного рака яичников в Республике Башкортостан. Исследование позволило выявить особенности молекулярных изменений, которые могут стать основой для рационального назначения таргетной терапии, а также определить значимые генетические маркеры, важные для профилактики наследственных форм онкологических заболеваний.

Практическим результатом работы стало создание баз данных, содержащих информацию о частотах и спектре генетических изменений, что открывает новые возможности для разработки программ скрининга и персонализированной профилактики. Эти данные позволят повысить эффективность выявления групп высокого риска и обеспечить своевременное проведение профилактических мероприятий, направленных на снижение заболеваемости.

Дополнительно работа расширяет возможности индивидуализации лечения за счет учета молекулярных особенностей опухолей, что способствует повышению точности и эффективности применения современных таргетных препаратов.

Таким образом, исследование имеет важное значение для совершенствования как профилактических, так и терапевтических подходов в онкологии, обеспечивая интеграцию научных достижений в практическое здравоохранение.

**Личное участие автора** определяется в первую очередь разработкой общей структурой работы, дизайна исследования, сбором биоматериала, установлением критериев выбора объекта исследования и оптимизацией методологического подхода. Автор лично проводил молекулярно-генетические исследования, обработку и интерпретацию полученных данных с использованием современных биоинформатических методов. Автором систематизированы результаты исследования, подготовлены и опубликованы печатные работы в журналах, рекомендованных перечнем ВАК, в которых отражены основные результаты работы.

**Апробация работы** проходила на международных и российских конференциях, в том числе: 13th Emirates International Urological Conference (EUSC 2024) – 2024, Dubai (II место за устный доклад); II конференция по онкоэндокринологии и аутоиммунным эндокринным заболеваниям – 2023, г. Москва; II международная конференция «Генетические технологии в трансляционной биомедицине» - 2023, г. Томск (III место в молодежной секции); 77-й международная научно-практическая конференция «Достижения фундаментальной, прикладной медицины и фармации» - 2023, г. Самарканд; XIII научная конференция «Генетика человека и патология», посвященная 40-летию НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ – 2022, г. Томск; Международная научная конференция студентов,

аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2021» - 2021, Москва; VII Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи 2021» - 2021, г. Санкт-Петербург; VI международная научно-практическая школа «NGS медицинской генетике» - 2021, г. Суздаль; III научно-практическая школа «Секвенирование единичных клеток» - 2021, г. Томск; Научно-практическая школа «Применение NGS при генотипировании опухолей на примере FVENIO EXPANDED TUMOR TISSUE KIT» - 2021, г. Ростов-на-Дону.

По материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, из них 2 статьи в изданиях, индексируемые в международной базе Scopus, имеется две зарегистрированные базы данных.

### **Структура и характеристика работы**

Диссертационная работа Кагировой Э.М. построена в соответствии с требованиями ГОСТ, предъявляемыми к оформлению кандидатской диссертации, и состоит из введения, трех глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты и их обсуждение), заключения, выводов, списка использованной литературы, который содержит 401 источник. Материалы диссертации изложены на 227 страницах машинописного текста, включают 13 рисунков и 21 таблицу.

Во «Введении» автор обосновывает актуальность темы, определяет цель и задачи исследования, подтверждает новизну, теоретическо-практическую значимость работы, описывает степень достоверности и апробацию результатов, методологию исследования, указывает структуру работы.

Глава «Обзор литературы» обоснована и сфокусирована на общей теме исследования, состоит из семи разделов, каждый из которых включает от 2 до 3 подразделов. В первом разделе автор рассматривает ключевые статистические данные о распространённости и смертности от рака молочной железы и рака яичников. Автор анализирует факторы риска, такие как возраст, репродуктивные особенности, наследственность и образ жизни, и объясняет их роль в патогенезе заболеваний. Второй раздел посвящён классификации рака молочной железы на основе морфологических характеристик и молекулярного профиля. Описаны основные подтипы рака молочной железы (люминальные А и В, HER2-положительный и трижды негативный), а также их клинические особенности, прогностическое значение и реакция на терапию. В третьем разделе литературного обзора описаны гистопатологическая и молекулярная классификация рака яичников с молекулярными профилями каждого из типов. Кроме того, Кагирова Э.М. описывает выявленные гены, генетическая и эпигенетическая инактивация которых влияет на формирование гистологического типа рака яичников. В четвертом разделе рассматриваются ключевые сигнальные пути, такие как PI3K/Akt/mTOR, MAPK и

ER, играющие роль в патогенезе рака молочной железы и рака яичников. Описаны механизмы их активации и возможные терапевтические мишени. В пятом разделе описывается предиктивное значение мутаций в гене *PIK3CA* при раке молочной железы. Автор акцентирует внимание на том, что проведение тестирования на мутации в гене *PIK3CA* становится обязательной частью персонализированного подхода к лечению. Шестой раздел включает в себя описание современного понимания наследственного рака молочной железы и рака яичников. Основное внимание уделено мутациям в генах *BRCA1* и *BRCA2*, а также другим генам-супрессорам, которые играют ключевую роль в репарации ДНК и формировании наследственных опухолевых синдромов. В седьмом разделе автор анализирует современные тенденции в изучении рака молочной железы и рака яичников, а также рассматривает перспективные направления диагностики и терапии. Особое внимание уделяется инновационным методам, таким как молекулярное профилирование опухолей, персонализированная медицина и разработка таргетных препаратов, направленных на ключевые молекулярные мишени.

Во второй главе диссертации «Материалы и методы» автором охарактеризованы образцы, используемые в работе, их получение и экспериментальные методы, включающие комплекс молекулярно-генетических методик, которые в полной мере соответствуют поставленным задачам. Особое внимание уделено описанию используемой технологии секвенирования нового поколения (NGS).

Глава «Результаты и обсуждение» изложена понятным, корректным профессиональным языком, а полученные данные сопровождаются соответствующими рисунками и таблицами. Важно отметить логичность и правильность проведения экспериментальных работ, грамотную статистическую обработку данных и их подробное описание. В разделах 3.1.1-3.1.2 автор подробно описывает спектр и частоты патогенных вариантов, идентифицированных в образцах опухолевой ткани пациентов с трижды негативным типом рака молочной железы, а также даёт подробное описание обнаруженных вариантов изменения нуклеотидной последовательности в опухолевой ткани женщин с гормонозависимым раком молочной железы. В разделе 3.1.3 представлен сравнительный анализ выявленных мутаций в образцах опухолевой ткани у пациентов с трижды негативным и гормонозависимым раком молочной железы. В разделе 3.2 представлено исследование герминальных мутаций у пациенток с трижды негативным типом рака молочной железы, с особым акцентом на их частоту и роль в наследственной предрасположенности к данному типу рака. В разделе 3.2.1 описаны особенности наследственных мутаций, их вклад в раннее развитие опухолей и семейный анамнез. Отмечена важность генетического тестирования для профилактики и персонализированной терапии. Раздел 3.3 включает в себя

исследование случаев сочетанных мутаций в генах-супрессорах опухолей, что позволяет оценить их взаимосвязь с агрессивностью опухолей и прогнозом. В разделе 3.4 автор провёл молекулярное профилирование образцов ДНК из опухолевой ткани и цельной крови женщин с серозным типом рака яичников. В разделе 3.4.1 автор описал результаты секвенирования образцов ДНК опухолевой ткани, в ходе которого были обнаружены клинически значимые мутации в генах, связанных с репарацией ДНК и геномной стабильностью. Особое внимание уделено мутациям, которые играют ключевую роль в прогрессии серозного рака яичников. В разделе 3.4.2 автор интерпретировал выявленные герминальные мутации в образцах ДНК из крови, указывающие на наследственный характер заболевания у части пациенток. Также выявлены этнические особенности в частоте этих мутаций среди исследованных женщин. В разделе 3.5 проанализированы парные образцы опухолевой ткани и крови для оценки наследственного происхождения мутаций у пациенток с раком молочной железы и раком яичников. Заключительный раздел 3.6. данной главы включает в себя результаты скрининга мутаций в гене *PIK3CA* у женщин с раком молочной железы, значимых с точки зрения таргетной терапии.

В «Заключении» подробно проанализированы и систематизированы полученные результаты, изложенные в предыдущих главах.

Выводы диссертации закономерно вытекают из основных научных положений, защищаемых автором, соответствуют цели и задачам исследования, имеют несомненное научное и практическое значение. Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов работы не вызывают сомнений.

### **Общее впечатление от работы**

Диссертационная работа логически структурирована, содержательна и написана грамотным научным языком. Высокой оценки заслуживает список литературы, представляющий собой полную и хорошо систематизированную подборку многочисленных актуальных научных источников. Работа выполнена на современном научно-методическом уровне, а представленные в диссертации положения, выносимые на защиту, четко аргументированы и основаны на большом объеме полученного экспериментального материала.

### **Заключение**

Диссертационная работа Кагировой Э.М. на тему «Молекулярно-генетическая характеристика рака молочной железы и рака яичников у женщин из Республики Башкортостан» является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны две базы данных по спектру и частотам выявленных соматических и герминальных вариантов в генах системы репарации ДНК у женщин с раком молочной железы и

раком яичников из Республики Башкортостан с учетом формы заболевания и типа опухоли. Более того, полученные результаты могут быть внедрены в клиническую практику и для усовершенствования таргетной терапии злокачественных новообразований. Таким образом, по актуальности темы работы, объёму проведённых исследований, новизне полученных фундаментальных и практических результатов, обоснованности научных выводов и научной значимости диссертация соответствует требованиям пп. 9-11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней», а ее автор, Кагирова Эвелина Марсельевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по научной специальности 1.5.7 Генетика.

Отзыв обсуждён и одобрен на заседании лаборатории эпигенетики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» «20» декабря 2024 г., протокол № 1.

**Отзыв составил:**

Стрельников Владимир Викторович,  
заведующий лабораторией эпигенетики ФГБНУ  
«Медико-генетический научный центр имени  
академика Н.П. Бочкова», д.б.н., доцент

**Контактные данные:**

Телефон: +74996128607

email: [vstrel@list.ru](mailto:vstrel@list.ru)

Адрес места работы: Федеральное  
государственное бюджетное научное учреждение  
«Медико-генетический научный центр имени  
академика Н.П. Бочкова», 115522, г. Москва, ул.  
Москворечье, д. 1, тел.: +7 (499) 612-86-07,

e-mail: [mgnc@med-gen.ru](mailto:mgnc@med-gen.ru), сайт: <https://med-gen.ru>

