

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 001.017.01 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. БЛОХИНА» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

дата защиты 3 декабря 2020 г., протокол № 36

О присуждении Талипову Орифжону Абсаматиллаевичу, гражданину Республики Узбекистан, степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Роль метилирования генов микроРНК в прогнозе и лечении рака молочной железы» в виде рукописи по специальности 14.01.12 – Онкология («медицинские науки») принята к защите 24 сентября 2020 года, протокол № 26, диссертационным советом Д 001.017.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва, 115478, Каширское шоссе, д. 24, Приказ о создании диссертационного совета №105/нк от 11.04.2012 г).

Соискатель Талипов Орифжон Абсаматиллаевич, 1986 года рождения, в 2010 году окончил Ташкентскую Медицинскую Академию по специальности «Лечебное дело».

С 2017 года по 2020 год обучался в аспирантуре по специальности 14.01.12 – Онкология в онкологическом отделении хирургических методов лечения № 15 (комбинированного лечения опухолей молочной железы) научно-исследовательского института (НИИ) клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России).

В настоящий момент не работает.

Диссертация выполнена в онкологическом отделении хирургических методов лечения №15 (комбинированного лечения опухолей молочной железы) НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Научный руководитель:

Воротников Игорь Константинович, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, онкологическое отделение хирургических методов лечения №15 (комбинированное лечение опухолей молочной железы), ведущий научный сотрудник.

Официальные оппоненты:

Бит-Сава Елена Михайловна, доктор медицинских наук, государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», онкологическое отделение хирургических методов лечения (молочной железы), заведующая;

Стрельников Владимир Викторович, доктор биологических наук, доцент, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», лаборатория эпигенетики, заведующий

дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Москва в своем положительном заключении, составленным Ходорович Ольгой Сергеевной, доктором медицинских наук, доцентом, руководителем клиники комплексных методов диагностики и лечения заболеваний молочной железы и утвержденном Солодким

Владимиром Алексеевичем, доктором медицинских наук, профессором, академиком РАН, директором ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, указала, что диссертация представляет собой законченную самостоятельную научно-квалификационную работу, которая решает актуальную задачу современной онкологии, заключающуюся в поиске значимых для лечения и контроля над течением заболевания биологических маркёров рака молочной железы с целью улучшения прогнозирования эффективности лечения и контроля над течением заболевания. Диссертация полностью соответствует всем требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – Онкология.

Соискатель имеет 4 научных публикации, из них по теме диссертации — 4, из них 3 статьи опубликованы в журналах, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных Талиповым О.А. работах. Научные публикации написаны в соавторстве, при личном вкладе соискателя не менее 80%, общий объем научных изданий составляет 1 печатный лист. Статьи соискателя имеют научно-теоретический и научно-практический характер. В опубликованных работах отражена роль метилирования генов микроРНК при различных молекулярно-биологических подтипах рака молочной железы, в патогенезе и диагностике рака молочной железы.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Рябчиков, Д.А. Роль метилирования генов микроРНК в различных молекулярно-биологических подтипах рака молочной железы. / Д.А. Рябчиков, И.А. Дудина, И.К. Воротников, О.А. Талипов // Злокачественные опухоли. – 2018. – Т.8. – №1. – С. 5-11.

2. Рябчиков, Д.А. Роль метилирования 5 генов из района 3p21.31 в патогенезе молекулярных подтипов рака молочной железы. / Д.А. Рябчиков, Е.А. Филлипова, И.В. Пронина, А.М. Бурденный, И.К. Воротников, О.А. Талипов. // Практическая онкология. – 2019. - Т.20. – №1. – 43-51.

3. Рябчиков, Д.А. МикроРНК и их роль в патогенезе и диагностике рака молочной железы / Д.А. Рябчиков, И.К. Воротников, О.А. Талипов, С.В. Чулкова, В.И. Логинов, А.В. Снеговой, М.С. Винокуров, А.М. Казаков // Медицинский алфавит. – 2020. – №8. – С.12-15.

4. Талипов, О.А. Метилирование генов супрессорных микроРНК при раке молочной железы / О.А. Талипов, Д.А. Рябчиков, С.В. Чулкова, И.К. Воротников, А.М. Казаков, В.И. Логинов, Т.П. Казубская, М.С. Винокуров, А.А. Осипова, Ф.К. Бердова. // Онкогинекология. – 2020. – Т. 34. – №2– С. 14-23

На диссертацию и автореферат поступили отзывы из:

федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв составлен доцентом кафедры онкологии факультета дополнительного профессионального образования, кандидатом медицинских наук Хайленко Д.В. В отзыве указано, что диссертация соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее

автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 — Онкология;

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв составлен заведующим отделением герниологии и пластической хирургии, доктором медицинских наук Гогия Б.Ш. В отзыве указано, что диссертация соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 — Онкология;

государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы. Отзыв составлен заведующим онкохирургическим отделением опухолей кожи и мягких тканей, доктором медицинских наук, доцентом Титовым К.С. В отзыве указано, что диссертация соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 — Онкология;

Отзывы целиком положительные, замечаний нет.

Обоснование выбора оппонентов и ведущей организации. Оппоненты выбраны из числа компетентных в соответствующей отрасли науки ученых, имеющих публикации в соответствующей сфере исследования и давших на это свое согласие. Ведущая организация выбрана как центр, широко известный своими достижениями в области клинической онкологии, способный определить научную и практическую ценность диссертации, и имеющий ученых, являющихся безусловными специалистами по теме защищаемой диссертации, что подтверждается наличием научных трудов по рассматриваемым в диссертации проблемам.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработана научная концепция, позволяющая рассматривать участие метилирования группы генов микроРНК в эпигенетической модификации ДНК в опухоли молочной железы во время прогрессии и метастазирования.

Предложена научная гипотеза о прогностическом значении гиперметилирования генов miR-130b и miR-107 при раке молочной железы независимо от молекулярно-биологического подтипа.

Доказана перспективность использования определения метилирования генов микроРНК как дополнительного маркера для дифференцировки различных молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы в клинической практике.

Введено понятие «молекулярный портрет» рака молочной железы.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны значимые корреляции частоты метилирования генов miR-127, miR-137, miR-124a-2, miR-125b-1 и miR-107 с клинико-морфологическими параметрами рака молочной железы.

Применительно к проблематике диссертации результативно **использован** метод сравнения клинического течения рака молочной железы в зависимости от метилирования генов микроРНК.

Изложены убедительные доказательства более агрессивного течения заболевания рака молочной железы при гиперметилировании генов микроРНК miR-107, miR-130b и miR-137.

Раскрыты основные особенности клинического течения рака молочной железы в зависимости от молекулярно-генетических изменений.

В данной работе **изучены** особенности клинического течения рака молочной железы с учетом метилирования генов микроРНК. Подробно рассмотрены молекулярно-биологические подтипы рака молочной железы. Проведено ПЦР-исследование для изучения метилирования генов микроРНК в парных образцах опухолевой и гистологически неизменной ткани молочной железы.

Проведена модернизация алгоритма диагностики больных различными молекулярно-биологическими подтипами рака молочной железы с помощью изучения эпигенетических изменений.

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

Разработаны и внедрены в клиническую практику онкологического отделения хирургических методов лечения №15 (комбинированного лечения опухолей молочной железы) НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Определены перспективы практического использования полученных результатов для индивидуального подхода в диагностике больных раком молочной железы.

Созданы и представлены практические рекомендации по изучению метилирования генов микроРНК при раке молочной железы, в частности при различных молекулярно-биологических подтипах.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Работа выполнена на высоком методологическом уровне, на достаточном по количеству случаев клиническом материале, использованные методики соответствовали поставленным задачам.

Теория согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации, о более неблагоприятном течении заболевания при гиперметилирования генов микроРНК miR-107, miR-130b и miR-137 при раке молочной железе.

Идея базируется на анализе мировых литературных данных, а также на собственном анализе метилирования генов микроРНК при раке молочной железы, их ассоциация с клиническими проявлениями РМЖ.

Установлено, что полученные автором данные по метилированию генов микроРНК при раке молочной железе не противоречат данным мировой литературы, установлено качественное и количественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках.

Использованы современные методики обработки информации. Полученные результаты обработаны стандартными пакетами STATISTICA, v. 10 и IBM SPSS Statistics, v. 21. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по критерию t Стьюдента для нормально распределенных величин. Для сравнения качественных параметров применяли точный критерий Фишера и χ^2 . Различия считали значимыми при $p < 0,05$ (точность $\geq 95\%$), также использовалась маргинальная значимость ($0,05 < p < 0,1$) для обозначения тенденции. Показатели выживаемости рассчитали по методу Каплана-Майера.

Личный вклад соискателя состоит в проведении всех этапов диссертационной работы, изучении отечественной и зарубежной литературы по данной научной тематике, изучении клинических и морфологических данных 70 больных раком молочной железы, проходивших комплексное обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, статистической обработке собранных данных. Автором самостоятельно

интерпретированы полученные результаты, сформулированы основные выводы и подготовлены публикации по выполненной работе на основании набранного материала.

Выводы диссертационного совета

Диссертационная работа Талипова Орифжона Абсаматиллаевича «Роль метилирования генов микроРНК в прогнозе и лечении рака молочной железы», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельным и законченным научно-квалификационным исследованием. Совокупность сформулированных в ней научных положений можно квалифицировать как решение актуальной задачи клинической онкологии. Методологический подход, уровень и объем проведенных исследований достаточны. Научные работы, опубликованные по теме диссертации, и автореферат полностью отражают основные положения диссертационной работы.

Представленная работа Талипова Орифжона Абсаматиллаевича соответствует всем требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология.

На заседании 03 декабря 2020 года диссертационный совет принял решение присудить Талипову Орифжону Абсаматиллаевичу ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 11 докторов наук по специальности 14.01.12 – Онкология «медицинские науки», из утвержденного состава диссертационного совета 25

человек, проголосовали за присуждение ученой степени – 17, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней — нет.

Заместитель председателя
диссертационного совета,
д.б.н., профессор

Красильников М.А.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
д.м.н., профессор
3 декабря 2020 г.



Кадагидзе З.Г.