

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Савченко Андрея Анатольевича на диссертационную работу Студеникиной Анастасии Александровны «Влияние поликлональных активаторов и Human Leukemia Differentiation Factor на продукцию цитокинов образцами ткани при заболеваниях молочной железы», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 03.01.04 – биохимия

Актуальность. Рак молочной железы занимает лидирующую позицию среди онкологических заболеваний у женщин. Известно, что иммунная система играет сложную роль в опухолевом процессе, а иммунные клетки, являются одной из основных клеточных популяций, составляющих микроокружение опухоли при инвазивных карциномах молочной железы. Взаимодействие опухолевых клеток с клетками микроокружения реализуется главным образом посредством низкомолекулярных белков, а именно цитокинов, которые могут оказывать как про-опухолевые, так и противоопухолевые эффекты. Высокий процент летальных исходов отмечается у пациентов, имеющих, помимо первичной опухоли, очаги метастатического поражения. Одним из центральных процессов, наделяющих опухолевые клетки способностью мигрировать из первичного очага за его пределы, является эпителиально-мезенхимальный переход. Этот процесс запускается различными сигнальными молекулами, в том числе цитокинами. Большинство исследований, посвящённых изучению продукции цитокинов, связанных с риском развития рака молочной железы либо его метастазированием, проводятся на клеточных линиях рака молочной железы или на клетках иммунной системы в периферической крови. Однако нет исчерпывающей информации о результатах исследования цитокин-продуцирующей функции образцов молочной железы у пациентов с инвазивной карциномой неспецифического типа.

В связи с этим, диссертация Студеникиной Анастасии Александровны, посвященная изучению цитокин-продуцирующего ресурса и определению экспрессии маркёров эпителиально-мезенхимального перехода, а именно кадгерина-Е, β -1-интегрина и коллагена II типа в образцах ткани молочной

железы, у пациентов с инвазивной карциномой молочной железы и с незлокачественными заболеваниями молочной железы, безусловно, является актуальной.

Научная новизна. В диссертационной работе Студеникиной Анастасии Александровны впервые выявлены особенности продукции цитокинов при поликлональной стимуляции в образцах ткани молочной железы у пациентов с заболеваниями молочной железы, в зависимости от наличия лимфогенного метастазирования и пролиферативных изменений. Впервые установлена сопряжённость между цитокин-продуцирующим ресурсом образцов ткани молочной железы и экспрессией маркёров эпителиально-мезенхимального перехода при злокачественных и незлокачественных заболеваниях. Впервые было определено, что у больных с инвазивной карциномой неспецифического типа фактор дифференцировки Human Leukemia Differentiation Factor супрессирует продукцию цитокинов в опухолях пациентов, характеризующихся отрицательной экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона и эпидермального фактора роста человека 2 (тройной негативный молекулярный подтип).

Цель работы чётко сформулирована, поставленные для достижения цели задачи определяют суть работы и полностью раскрывают исследуемые проблемы.

Структура и общая характеристика диссертации. Диссертационная работа Студеникиной Анастасии Александровны написана по традиционной схеме и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования и их обсуждения и заключения. Диссертация изложена на 109 страницах, содержит 12 рисунков и 15 таблиц. Библиография насчитывает 236 источников (5 – отечественных авторов, 231 – зарубежных).

После содержания и введения представлен обзор литературы, посвящённый описанию цитокин-продуцирующей функции опухоли и её микроокружения, в том числе иммунных клеток, при злокачественной прогрессии. Представлена классификация и краткая характеристика особенностей злокачественного и незлокачественного процесса молочной

железы. Подробно изложена характеристика и роль эпителиально-мезенхимального перехода при злокачественной прогрессии молочной железы.

В главе «Материалы и методы исследования» представлена детальная характеристика пациентов. Дано подробное описание использованных в работе методов, а именно полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, твердофазного иммуноферментного анализа и иммуногистохимического исследования. В полном объёме отображены методы статистической обработки полученных результатов.

В главе «Результаты исследования» подробно описаны и проиллюстрированы полученные результаты. Проведено сравнение экспрессии мРНК цитокинов с их концентрацией в кондиционной среде макрофагальной линии клеток, после воздействия на них поликлональных активаторов. Показано, что продукция цитокинов в образцах тканей молочной железы при влиянии поликлональных активаторов различается при злокачественных и незлокачественных заболеваниях, в зависимости от наличия метастазов, а также от пролиферативных изменений. Обнаружены взаимосвязи между цитокин-продуцирующей способностью образцов ткани молочной железы и маркёрами эпителиально-мезенхимального перехода у пациентов со злокачественными и незлокачественными заболеваниями молочной железы. Влияние фактора дифференцировки Human Leukemia Differentiation Factor на образцы опухолей у пациентов с инвазивной карциномой молочной железы неспецифического типа было наиболее выраженным у пациентов сочетающих отрицательную экспрессию рецепторов эстрогена, прогестерона и эпидермального фактора роста человека 2. Интерпретация автором полученных результатов логична, аргументирована и не вызывает возражений. Выводы сформулированы корректно, соответствуют цели и задачам исследования.

Автореферат диссертации отражает основное содержание работы.

По материалам диссертационного исследования опубликовано 5 статей в рецензируемых научных журналах, входящих в базу данных Scopus и Web of Science.

Вопросы и замечания по рецензируемой диссертации

Принципиальных замечаний по содержанию диссертации не имею. Наряду с позитивной оценкой диссертации, при ее прочтении возникли замечания и вопросы дискуссионного характера:

1. Почему в качестве экспериментальной модели для сравнения показателей экспрессии мРНК и концентрации цитокинов выбрана культура клеток промиелоцитарного миелоидного лейкоза человека U937?
2. Как отмечено в главе «Материалы и методы исследования» клетки U937 были трансформированы в макрофаги. Почему тогда в главе «Результаты исследования» экспрессия мРНК и уровни концентрации цитокинов указаны для клеточной культуры U937?
3. Производилась ли оценка клеточного состава биопсийного материала, от которого может зависеть особенность экспрессии мРНК и концентрации цитокинов?
4. В чем состоит механизм формирования цитокин-продуцирующего ресурса клетками РМЖ? Можно ли им управлять (хотя бы в перспективе)?
5. Первый вывод сформулирован слишком кратко, в то время как характеризует результаты только данной диссертации.
6. Каков механизм и мишени супрессирующего влияния Human Leukemia Differentiation Factor на уровень цитокинов у больных с инвазивной карциномой молочной железы?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Студеникиной Анастасии Александровны «Влияние поликлональных активаторов и Human Leukemia Differentiation Factor на продукцию цитокинов образцами ткани при заболеваниях молочной железы» является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой. По своей актуальности, методическому уровню, научной новизне, теоретической и практической значимости квалификационная работа соответствует требованиям п.9, предъявляемым к кандидатским диссертациям, установленным Положением о порядке присуждения учёных

степеней, утверждённых постановлением правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842, а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 03.01.04 – биохимия.

Официальный оппонент:

Заведующий лабораторией клеточно-молекулярной физиологии и патологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленного подразделения «НИИ медицинских проблем Севера»,

доктор медицинских наук, профессор

Савченко Андрей Анатольевич

272

7

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «НИИ медицинских проблем Севера», 660022, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г, +7 (905) 971-37-15 E-mail: aasavchenko@yandex.ru