

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
**«ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»**
(Томский НИМЦ)

Кооперативный пер., д. 5, Томск, 634009
Тел. / факс: 8 (3822) 51 22 28, e-mail: center@tnimc.ru
ОКПО 01895186, ОГРН 1027000861568, ИНН / КПП 7019011979 / 701701001

№ _____

УТВЕРЖДАЮ
Директор Федерального
государственного бюджетного
научного учреждения «Томский
национальный исследовательский
медицинский центр Российской
академии наук»
Член-корреспондент РАН,
доктор биол. наук, профессор
В.А. Степанов
«23» марта 2021 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертации Студеникиной Анастасии Александровны «Влияние поликлональных активаторов и Human Leukemia Differentiation Factor на продукцию цитокинов образцами ткани при заболеваниях молочной железы», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.01.04 – биохимия

Актуальность темы диссертационной работы. Рак молочной железы является ведущей злокачественной патологией у женского населения, а у пациентов с незлокачественными заболеваниями молочной железы, существенно увеличивается риск развития злокачественного новообразования. Высокая смертность пациентов при раке молочной железы обусловлена возникновением метастазов, а одним из процессов, наделяющих опухолевые клетки способностью к миграции, является эпителиально-мезенхимальный переход, индукторами которого служит ряд медиаторов воспаления, включая цитокины. Поэтому определение спектра цитокинов, продуцируемых образцами ткани молочной железы и экспрессии маркёров эпителиально-мезенхимального перехода при злокачественных и незлокачественных заболеваниях молочной железы позволит оценить риск лимфогенного метастазирования при раке молочной железы, а также злокачественной трансформации при незлокачественных заболеваниях молочной железы.

Научная новизна исследования. В проведённом исследовании впервые выявлены особенности продукции цитокинов образцами ткани молочной железы у пациентов со злокачественными и незлокачественными заболеваниями при воздействии на них

поликлональных активаторов. Впервые показана сопряжённость между продукцией цитокинов под воздействием поликлональных активаторов и экспрессией маркёров эпителиально-мезенхимального перехода в ткани молочной железы. Так, ткани от пациентов с лимфогенным метастазированием характеризуются сниженным индексом влияния поликлональных активаторов на продукцию IL-17A по сравнению с тканями пациентов без лимфогенного метастазирования и прямыми корреляционными связями между индексом влияния поликлональных активаторов на продукцию IL-6, IL-1Ra, G-CSF и VEGF и экспрессией β -1-интегрина, а ткани пациентов с незлокачественными пролиферативными заболеваниями молочной железы характеризуются сниженным индексом влияния поликлональных активаторов на продукцию IL-1 β по сравнению с тканями пациентов без пролиферации и прямыми корреляционными связями между индексом влияния поликлональных активаторов на продукцию этого цитокина и экспрессией β -1-интегрина. Впервые установлено, что у больных с инвазивной карциномой молочной железы неспецифического типа фактор дифференцировки Human Leukemia Differentiation Factor супрессирует продукцию цитокинов в опухолях пациентов, характеризующихся, в основном, тройным негативным молекулярным подтипом.

Обоснованность и достоверность полученных автором результатов. Полученные результаты были подвергнуты корректной статистической обработке. Положения, выносимые на защиту, в полной мере аргументированы объективными результатами, полученными в ходе проведенной работы. Выводы конкретны и логически вытекают из результатов проведенного исследования.

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 5 статей в научных рецензируемых журналах и изданиях, рекомендуемых ВАК для публикаций результатов диссертационных исследований и входящих в базу данных Scopus.

Значимость полученных результатов для науки и практики. Результаты исследования, характеризующие цитокин-продуцирующий ресурс новообразований молочной железы и маркёры эпителиально-мезенхимального перехода у пациентов с инвазивной карциномой неспецифического типа и с незлокачественными заболеваниями молочной железы дают новую информацию о роли цитокиновой сети в малигнизации новообразований при незлокачественных заболеваниях молочной железы. В частности, снижение значения индекса влияния поликлональных активаторов на продукцию IL-1 β у пациентов с незлокачественными заболеваниями молочной железы может служить маркёром пролиферации, а сниженные показатели продукции IL-17A сопряжены с наличием лимфогенного метастазирования у пациентов с инвазивной карциномой неспецифического типа. Всё указанное выше создаёт основу для разработки новых подходов в индивидуализации диагностики и лечения пациентов. Полученные результаты подтверждают появление нового, дифференцирующего клетки опухоли агента - фактора дифференцировки Human Leukemia Differentiation Factor, который может быть использован в лечении пациентов с инвазивной карциномой молочной железы неспецифического типа.

Структура и общая характеристика работы. Диссертация написана в традиционном стиле и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, изложения результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения и выводов. Диссертация изложена на 109 страницах

машинописного текста, включающего 15 таблиц и 12 рисунков. Список литературы состоит из 236 источников, из которых 5 в российских и 231 в зарубежных изданиях.

Во введении автором представлены сведения об актуальности проведенного исследования, сформулирована цель, поставлены задачи исследования, приведена научная новизна, теоретическое и практическое значение работы, а также выдвинуты основные положения, выносимые на защиту. В главе «Обзор литературы» представлены сведения о цитокиновой сети как о механизме межклеточных регуляторных взаимодействий при опухолевых заболеваниях. Также представлена характеристика незлокачественных заболеваний молочной железы и описаны пути их малигнизации. Кроме того рассмотрена роль эпителиально-мезенхимального перехода в лимфогенном метастазировании при раке молочной железы. Обзор литературы изложен достаточно полно и охватывает все аспекты изучаемой проблемы.

В главе «Материалы и методы» дано описание клинического материала, подробно описаны методы исследования и статистическая обработка, которой подверглись полученные данные. Для решения поставленных задач автор использует полимеразную цепную реакцию в режиме реального времени, твердофазный иммуноферментный анализ, иммуно-гистохимическое исследование. Перечисленные методы современны, а с их использованием возможно решение поставленных задач.

В главе «Результаты исследования» детально излагаются результаты исследования, которые в полном объеме проиллюстрированы рисунками и таблицами. Глава состоит из шести подразделов. Результаты исследования на примере клеточной культуры U937, показали, что определение с помощью иммуноферментного анализа цитокин продуцирующего ресурса более предпочтительно при изучении цитокинового спектра по сравнению с определением экспрессии их мРНК. Выявлено, что продукция цитокинов образцами ткани молочной железы при влиянии на них поликлональных активаторов зависит от нозологической формы заболеваний молочной железы. Показано наличие сопряженности между продукцией цитокинов и маркерами эпителиально-мезенхимального перехода в образцах ткани молочной железы у пациентов со злокачественными и доброкачественными заболеваниями молочной железы. Обнаружено влияние фактора дифференцировки Human Leukemia Differentiation Factor на ткани опухолей у пациентов с инвазивной карциномой неспецифического типа распределёнными согласно современным патологическим прогностическим критериям. В главе «Обсуждение результатов» автор грамотно анализирует и интерпретирует полученные данные и адекватно сравнивает их с данными литературы, посвящёнными изучаемым маркерам и проблеме рака молочной железы.

Выводы сформулированы корректно, соответствуют поставленным целии задачам исследования.

Автореферат диссертации отражает основное её содержание.

Заключение. Диссертационная работа Студеникиной Анастасии Александровны «Влияние поликлональных активаторов и Human Leukemia Differentiation Factor на продукцию цитокинов образцами ткани при заболеваниях молочной железы», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, является законченной научной квалификационной работой, соответствующей требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (Положение о порядке присуждения

учёных степеней, утверждённое постановлением Правительства Российской Федерации от 30 января 2002 г. № 74 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 20 июня 2011 г. № 475)), а её автор достоин присуждения ему учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 03.01.04 – биохимия.

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на заседании ученого совета НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ (протокол №3 от 22.03.2011 г.)

Удуд Владимир Васильевич, д. м. н., профессор
член-корреспондент РАН,
заведующий лабораторией физиологии,
молекулярной и клинической фармакологии
НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга
Томского НИМЦ
специальность

Подпись Удуда В.В. за

Ученый секретарь
Томского НИМЦ, к.м.н.

Федеральное государственное научное учреждение
«Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук»
Адрес: Российская Федерация, 634009, г. Томск,
пер. Кооперативный 5
Тел.: 8 (3822) 51-10-39
E-mail: center@tnimc.ru

Хитринская И.Ю.