

## ОТЗЫВ

официального оппонента д.м.н. Андреевой Юлии Юрьевны на диссертационную работу Дерябиной Ольги Николаевны «Пути преодоления химиорезистентности тройного негативного рака молочной железы в коренной популяции жителей республики Мордовия (экспериментально-морфологическое и молекулярно-генетическое исследование)», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, 3.3.2. Патологическая анатомия

### Актуальность темы диссертации

Злокачественные новообразования занимают лидирующее положение в структуре причин смерти на планете. Рак молочной железы находится на втором месте в структуре онкологической заболеваемости и на первом месте в структуре заболеваемости женщин со злокачественными новообразованиями.

Тройной негативный рак молочной железы представляет собой агрессивную форму заболевания с высокой частотой метастазирования и рецидивирования, характеризуется невысоким ответом на стандартную химиотерапию. Успешная терапия предполагает применение наиболее эффективных таргетных лекарственных препаратов, вследствие потери клетками опухоли эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, а также отсутствия экспрессии человеческого эпидермального фактора роста 2 типа (HER2). Около 80% всех случаев семейного рака молочной железы ассоциированы с экспрессией одного из наследуемых генов предрасположенности к раку молочной железы или раку яичников – *BRCA1*, *BRCA2*.

За последнее время выросло число доказательств вовлечения микроРНК, как тканевых маркеров, в прогноз многих злокачественных опухолей. С одной стороны, молекулы микроРНК могут модулировать сигнальные пути

известных онкогенных маркеров, таких как p53, c-MYC, RAS, и BCR-ABL, а с другой – сами являются объектом регуляции указанных биологических маркеров. МикроРНК-373 и микроРНК-520с могут стимулировать миграцию и инвазию опухолевых клеток.

Несмотря на очевидные достижения по разработке новых противоопухолевых лекарственных средств, в том числе молекулярно-направленного действия, при прогрессировании заболевания химиорезистентность формируется практически во всех случаях в течение нескольких месяцев. В связи с этим возникла необходимость разработки персонализированной стратегии в отношении каждого случая тройного негативного рака молочной железы с учетом анализа информации о его первичной или приобретенной резистентности. В связи с чем, диссертация О.Н. Дерябиной представляется очень актуальной и идущей в ногу с современными научными вызовами в области фармакологии, клинической фармакологии и патологической анатомии.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации Дерябиной О.Н. обусловлена применением комплексного подхода для решения важной научной проблемы – поиску механизмов развития и путей преодоления химиорезистентности тройного негативного рака молочной железы. Во-первых, автором проведен комплексный эпидемиологический анализ, экспериментально-фармакологические, патологоанатомические и молекулярно-генетические исследования. Во-вторых, в диссертационной работе обоснованы перспективные направления преодоления химиорезистентности тройного негативного рака молочной железы на примере коренной популяции жителей Республики Мордовия. Цель и задачи исследования сформулированы четко, диссертация им полностью соответствует. Работа выполнена на высоком

методическом уровне. В исследовании использованы современные, высокотехнологичные методы иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований, что делает полученные результаты сопоставимыми с международными данными.

Диссертационная работа соответствует Паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, областям исследования: п. 2,3,5,18 и Паспорту научной специальности 3.3.2. Патологическая анатомия, областям исследования: п. 1 «Распознавание и характеристика этиологических факторов, определяющих возникновение и развитие конкретных заболеваний (нозологических форм), на основании прижизненных и постмортальных патологоанатомических исследований клеток, тканей, органов и организма при использовании современных методических и технологических возможностей морфологии в сочетании с молекулярной биологией, молекулярной генетикой и эпигенетикой», п. 3 «Исследование структурных, молекулярно-клеточных и молекулярно-генетических механизмов развития заболеваний в целом и отдельных их проявлений (симптомы, синдромы), создание основ персонализированной патогенетической терапии и профилактики».

Результаты диссертационного труда внедрены и используются в учебной работе кафедр клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, кафедры фармацевтической технологии и фармакологии Института профессионального образования, Института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (г. Москва), учебной и исследовательской работе кафедры нормальной и патологической анатомии медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева» (г. Саранск), внедрены в научно-исследовательскую работу отдела химии, технологии и аналитического контроля синтетических лекарственных средств АО

«Всесоюзный научный центр по безопасности биологически активных веществ» (г. Старая Купавна Московской области), ИФИБ ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (г. Москва).

При выполнении работы автором проведен глубокий и всесторонний анализ научной литературы по изучаемой проблеме. Проведено критическое сравнение собственных результатов исследования с мировым опытом. Сформулированные автором выводы обоснованы и в полной мере отражают полученные результаты.

Результаты настоящего диссертационного проекта обсуждались и докладывались на XXVI и XXVII Российских национальных конгрессах «Человек и лекарство» (Москва, 2019, 2020), конференции «Исследования молодых ученых в решении актуальных проблем медицинской науки и практики» (Самара, 2018), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье и образование в XXI веке» (Москва, 2019), International Congress of Anatomy (London, 2019).

По теме диссертационного исследования опубликовано 23 научные работы, в том числе 7 научных статей в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 8 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer.

### **Достоверность и новизна научных результатов, выводов и рекомендаций**

Полученные автором результаты, базирующиеся на большом массиве данных и количественном анализе. Достоверность выводов и основных положений диссертационной работы подтверждается следованием принципам биомедицинской этики при проведении исследований с участием человека, его биологического материала, лабораторных животных; соблюдением требований к формированию экспериментальных групп, тщательно

разработанным дизайном и статистическим планом работы; использованием современных международных признанных стандартов, методов и способов медико-социологического, фармакологического, патологоанатомического, молекулярно-генетического, исследования; применением сертифицированных лабораторных животных культур клеток, современного оборудования, расходных материалов и реактивов, лицензионного программного обеспечения и методов анализа и статистической обработки полученных данных.

Впервые разработана воспроизводимая платформа ксенографтного тройного негативного рака молочной железы, представительницы коренной популяции жителей Республики Мордовия, пригодная для персонализированной трансляционной медицины и фундаментальных патоморфологических и фармакологических исследований. Впервые показана взаимосвязь между развитием противоопухолевого эффекта и подавлением экспрессии маркера канцерогенеза – *EGFR*, а также экспрессией некоторых микроРНК для соединения ЛХТ-17-19 на ксенографтной модели тройного негативного рака молочной железы.

### **Ценность для науки и практики результатов работы**

Полученные результаты исследования позволяют расширить современные представления о популяционных, патоморфологических и фармако-эпидемиологических особенностях тройного негативного рака молочной железы в Республике Мордовия. Экспериментальные результаты, которые позволили изучить механизмы формирования первичной и вторичной химиорезистентности опухолевых клеток тройного негативного рака молочной железы могут быть применены в практике после соответствующей клинической валидации. Разработанная и валидированная биологическая платформа ксенографтного тройного негативного рака молочной железы, экспрессирующего *EGFR*, может быть широко применена как *in vivo* патоморфологический эквивалент канцерогенеза для изучения биологии

опухолевого роста и прогрессии, а также в качестве модели при проведении трансляционных исследований в онкофармакологии.

Диссертация подготовлена при поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых и государственной поддержке ведущих научных школ Российской Федерации НШ-843.2022.3.

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом**

Оценивая работу О.Н. Дерябиной в целом, следует отметить, что она представляет собой хорошо продуманное, логично выстроенное и завершенное исследование. Диссертация написана по традиционному плану. Материал диссертации изложен на 287 страницах машинописного текста и состоит из введения, основной части и заключения. Введение состоит из актуальности, формулировки цели и задач исследования, научной новизны и значимости работы, из положений, выносимых на защиту, степени достоверности результатов, апробации и внедрения результатов, а также указания на количество опубликованных работ. Заключение включает обсуждение полученных результатов исследования, выводы и практические рекомендации.

Работа иллюстрирована 77 рисунками и 12 таблицами. Библиография состоит из 336 источников литературы, из которых 225 зарубежных. Автореферат диссертации в лаконичной форме и одновременно в полной мере отражает основное содержание данной работы. Автором проведен подробный анализ литературных источников, сопоставлены результаты исследований по соответствующей тематике. Во введении отражена актуальность диссертационного исследования, сформулированы задачи и цель работы. Приведена общая характеристика обследованных пациентов, дизайн исследования и использованные в работе методы обследования. Результаты исследования демонстрируют решение поставленных задач.

Все полученные результаты подкреплены данными статистического анализа, проведенного с использованием современного пакета программного

обеспечения с вычислением уровней достоверности для каждого показателя, что является несомненным преимуществом работы.

### **Замечания**

Принципиальных замечаний к данной диссертационной работе нет. Не умаляя ценности диссертационного исследования, считаю возможным задать несколько вопросов:

1. Как проводилось патоэпидемиологическое исследование? Был ли пересмотр препаратов?

2. Какие механизмы Вы считаете ключевыми в развитие химиорезистентности тройного негативного рака молочной железы у коренной популяции Республики Мордовия?

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Дерябиной Ольги Николаевны на тему: «Пути преодоления химиорезистентности тройного негативного рака молочной железы в коренной популяции жителей республики Мордовия (экспериментально-морфологическое и молекулярно-генетическое исследование)» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения о механизмах формирования и преодоления первичной и приобретенной химиорезистентности тройного негативного рака молочной железы у представительниц коренных этнических групп, проживающих в Республике Мордовия, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в развитии соответствующего научного направления

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, 3.3.2. Патологическая анатомия, что соответствует требованиям п. 15 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский

Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Дерябина Ольга Николаевна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, 3.3.2. Патологическая анатомия.

Официальный оппонент:  
доктор медицинских наук  
(14.03.02 – патологическая анатомия)  
профессор кафедры патологической анатомии  
ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России

Андреева Юлия Юрьевна

29 марта 2023 г.

адрес: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.  
телефон: +7(495) 680-05-99  
адрес электронной почты: [julandr@list.ru](mailto:julandr@list.ru)

Подпись д.м.н. Андреевой Ю.Ю. удостоверяю

Ученый секретарь  
ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России д.м.н.  
профессор



Чеботарёва Татьяна Александровна