

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы

Дерябиной Ольги Николаевны «Пути преодоления химиорезистентности тройного негативного рака молочной железы в коренной популяции жителей Республики Мордовия (экспериментально-морфологическое и молекулярно-генетическое исследование)», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук в Диссертационный совет ДСУ 208.001.20 на базе ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальностям: 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, 3.3.2. Патологическая анатомия

Рак молочной железы является наиболее часто встречающимся злокачественным заболеванием у женщин и, по данным мировой статистики, достигает 22,9 %. Заболеваемость раком молочной железы неуклонно возрастает.

Согласно молекулярно-генетической классификации одним из вариантов рака молочной железы является базальноподобный рак молочной железы или тройной негативный рак, который составляет около 8–20% всех опухолей молочной железы. Данный вариант отличается агрессивным течением, отсутствием в большинстве случаев привычных для этого заболевания терапевтических мишеней - рецепторов эстрогенов, прогестерона и эпидермального фактора роста человека 2-го типа, высокой частотой метастазирования и рецидивирования и неполным ответом на неoadьювантную химиотерапию. Химиорезистентность формируется практически во всех случаях. В связи с этим, возникла необходимость разработки персонализированной стратегии в отношении каждого случая тройного негативного рака молочной железы на основании молекулярно-генетических и морфологических характеристик опухоли. Все вышеперечисленное определяет актуальность темы диссертации, теоретическую и практическую значимость, правильность поставленной цели и задач исследования.

В диссертационном исследовании впервые проведена комплексная экспериментально-морфологическая и молекулярно-генетическая разработка фармакологических подходов преодоления химиорезистентности тройного негативного рака молочной железы в коренной популяции Республики Мордовия. Установлен рост заболеваемости тройным негативным раком молочной железы, при этом опухоль, представлена, как правило, протоковой карциномой, преимущественно экспрессирует EGFR с высоким уровнем мутационной нагрузки. Показано значение основных внутриклеточных механизмов – активация обратного транспорта молекул лекарственного вещества, экспрессия и мутации гена BRCA1 и экспрессия микроРНК-218 и микроРНКLet-7 – в формировании первичной резистентности клеток тройного негативного рака молочной железы к средства стандартной противоопухолевой терапии заболевания – доксорубицину, цисплатину, паклитакселу и эрлотинибу. Получена органоидная культура тройного негативного рака молочной железы, после трех раундов культивации которой с классическими химиотерапевтическими препаратами активируется механизм вторичной резистентности, связанный с эффлюксом молекулы из клетки. При этом доказано, что клетки тройного негативного рака молочной железы первично высокочувствительны к соединению ЛХТ-17-19, вторичная резистентность формируется слабо и она не связана с обратным транспортом молекулы и гиперэкспрессией мутантного гена BRCA1. Автором была разработана и проведена морфологическая и иммуногистохимическая валидация биологическая платформа ксенографтного тройного негативного рака молочной железы, экспрессирующего EGFR, которая может быть широко применена как *in vivo* патоморфологический эквивалент канцерогенеза для изучения биологии опухолевого роста и прогрессии.

Заключение

Диссертационная работа Дерябиной Ольги Николаевны «Пути преодоления химиорезистентности тройного негативного рака молочной железы в коренной популяции жителей Республики Мордовия (экспериментально-морфологическое и молекулярно-генетическое исследование)», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, 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.

Заведующий кафедрой патологической анатомии, заведующий отделением патологической анатомии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, д.м.н, доцент



Наталья Юрьевна Орлинская

Подпись д.м.н., доцента, заведующего кафедрой патологической анатомии, заведующего отделением патологической анатомии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России Орлинской Н.Ю. заверяю :

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России,
д.б..н.



 Н.Н.Андреева

18.04.2023 г.

603 000, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского 10/1
Телефон: +7-831-4-222-000
Электронная почта: rector@pimunn.ru