



МИНЗДРАВ РОССИИ
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования «Южно-Уральский государственный медицин-
ский университет»

Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России)
Воровского ул., 64, Челябинск, Россия 454092
тел.: (351) 232-73-71, 232-73-69, Факс: (351) 232-74-82
www.chelsma.ru kanc@chelsma.ru
ОГРН 1027403890865 ИНН 7453042876 КПП 745301001

УТВЕРЖДАЮ

Ректор



И.А. Волчегорский
2021 г.

_____ 20 ____ № _____

На № _____ от _____ 20 ____

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертации
Васильченко Дмитрия Владимировича на тему «Особенности экспрессии факторов
транскрипции GATA3, FOXA1, ELF5 при люминальном подтипе рака молочной
железы», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальности 14.03.02 — патологическая анатомия.

Актуальность темы диссертационной работы

На современном этапе развития медицинской науки рак молочной железы (РМЖ) принято считать гетерогенным заболеванием с точки зрения биологической природы и клинического течения страдания. Общий уровень заболеваемости РМЖ является самым высоким среди всех онкологических поражений, причём бо́льшая часть пациенток с этой нозологической единицей находится в трудоспособном возрасте.

Люминальный подтип РМЖ характеризуется более благоприятным прогнозом по сравнению с рецептор-негативными карциномами этого органа, что обусловлено рядом молекулярно-биологических особенностей данного типа новообразований. Основной негативной чертой люминального подтипа РМЖ сегодня остается приобретенная гормонорезистентность, что зачастую сопровождается развитием опухолевой прогрессии. Пациентки со схожими стадиями заболевания часто имеют различные

прогностические перспективы, что связано как с молекулярно-генетическими отличиями новообразований в процессе канцерогенеза, так и биологической гетерогенностью РМЖ.

Проводимые в последние годы исследования, посвящённые изучению механизмов становления и развития неэффективности гормонотерапии у пациенток с РМЖ, нередко противоречивы, причём подобные разработки в большинстве случаев выполнены *in vitro*. Вместе с тем известно, что развитие лекарственной устойчивости в ряде случаев обусловлено нарушением структуры рецепторов к эстрогенам, а порой связано с действием факторов, принимающих непосредственное участие в активации рецепторов к эстрогенам или других элементов канцерогенеза, реализуемых внутри опухолевых клеток. Так, особый интерес сегодня вызывают транскрипционные факторы, в частности, GATA3, FOXA1 и ELF5. Актуальность изучения данных транскрипционных белков обусловлена их биологической ролью в активации рецепторов к эстрогенам и прогестерону, а также в процессах пролиферации и дифференцировки люминальных клеток молочной железы как в норме, так и при развитии карциномы этого органа. Нарушение биологической функции транскрипционных белков GATA3, FOXA1 и/или ELF5 может сопровождаться развитием РМЖ, причём новообразование в результате патологической активности либо ингибирования функции этих белков способно приобретать более злокачественный фенотип, который, как правило, в большинстве наблюдений становится устойчив к проводимой антиэстрогеновой терапии.

В проводимых в настоящее время исследованиях, которые посвящены проблеме лекарственной резистентности опухолей, представлено мало данных об особенностях экспрессии транскрипционных факторов GATA3, FOXA1 и ELF5 в зависимости от клинических и гистологических параметров РМЖ, в частности, о характере стромально-паренхиматозных взаимодействий в новообразовании и их корреляциях с лимфогенным и гематогенным метастазированием у больных с люминальным подтипом этой карциномы.

В связи с изложенным, диссертационная работа Васильченко Д.В., посвящённая изучению клинико-морфологических и молекулярно-биологических характери-

стик опухоли у больных люминальным подтипом РМЖ в зависимости от экспрессионных характеристик транскрипционных факторов GATA3, FOXA1 и ELF5 представляется актуальным и востребованным для медицинской науки и клинической практики.

Соответствие темы диссертации научной специальности

Диссертационная работа Васильченко Д.В. выполнена в ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России и ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» на операционном материале от 101 пациентки с инвазивной карциномой неспецифического типа молочной железы, оперированной в отделении общей онкологии НИИ онкологии Томского НИМЦ в объёме мастэктомии или секторальной резекции, и посвящена изучению особенностей экспрессии факторов транскрипции GATA3, FOXA1, ELF5 при люминальном подтипе РМЖ. Тематика диссертации полностью соответствует паспорту научной специальности «14.03.02 – патологическая анатомия», а именно пункту 2 – «Прижизненная диагностика и прогнозная оценка болезней на основе исследований биопсийных материалов, научный анализ патологического процесса, лежащего в основе заболевания».

Показатели исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором впервые показана связь экспрессионных характеристик транскрипционных факторов FOXA1 и ELF5 с размером новообразования у больных люминальным РМЖ. Опухоли размером более 2 см ассоциированы с гетерогенным характером экспрессии FOXA1 и отсутствием иммунного окрашивания к фактору ELF5. Обнаружена связь размера новообразования с частотой встречаемости изученных факторов транскрипции в клетках люминального подтипа РМЖ.

Впервые обнаружена связь клинико-морфологических характеристик опухоли с параметрами экспрессии FOXA1, GATA3 и ELF5. Установлено, что высокая сте-

пень гистологической злокачественности (grade) сопряжена с отсутствием экспрессии фактора FOXA1, а уровень экспрессии GATA3 и ELF5 в опухоли – с наличием феноменов ретракции и краудинга.

Важным в исследовании было обнаружение корреляций между формированием метастазов в регионарных лимфатических узлах у больных люминальным подтипом РМЖ и гомогенным характером экспрессии FOXA1, GATA3, ELF5 в клетках первичной опухоли. При этом показано, что снижение процента экспрессии GATA3 и FOXA1 в новообразовании ассоциировано с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов.

Автором впервые установлено, что отдаленные метастазы у больных люминальным подтипом РМЖ чаще наблюдаются при гетерогенной экспрессии факторов FOXA1 и ELF5 в первичной опухоли. Развитие гематогенных метастазов сопряжено с таким процентом экспрессии факторов FOXA1, ELF5 и взаимосвязано со снижением уровня ER и PR в карциноме молочной железы.

В результате выполненного исследования выявлены дополнительные морфологические и молекулярно-биологические особенности люминального подтипа РМЖ, сопряжённые с лимфогенным и гематогенным метастазированием, на основании которых методом математического моделирования была разработана прогностическая модель оценки риска развития гематогенного метастазирования с чувствительностью 97,0% и специфичностью 79,4%.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа представляет собой самостоятельное законченное научное исследование, адекватное поставленным цели и задачам, проведенное на репрезентативном объеме клинического материала, отличающееся высоким методическим уровнем с применением современных морфологических и иммуногистохимических методов исследования. Размер выборки является достаточным, включает в себя клинический и операционно-биопсийный материал от 101 пациентки с люминальным

подтипом РМЖ с выделением внутренних подгрупп в зависимости от клинико-морфологических и молекулярно-биологических критериев. Проведен детальный анализ медицинской документации на амбулаторном и госпитальном этапах для оценки отдаленных результатов лечения; использованы классические и инновационные методы исследования с применением стандартизованного современного оборудования позволило автору сделать обоснованные обобщения, заключения и выводы. Результаты проведенного исследования документированы в 48 таблицах и хорошо иллюстрированы в 22 рисунках, представленных в работе.

Обработка полученных автором результатов проведена с применением адекватных и современных методов статистического анализа, что может свидетельствовать о достоверности включенных в диссертацию материалов.

Цель диссертационного исследования полностью отражает суть проведенных исследований, задачи соответствуют поставленной цели, выводы логично вытекают из полученных результатов и полностью отражают их содержание.

Полученные результаты исследования апробированы и доложены на различных научных и научно-практических конференциях, что является итогом изучения и личного вклада автора в разработку научной темы.

Таким образом, научные положения и выводы диссертации аргументированы, достоверны и не вызывают сомнений. Наиболее важная часть научных положений и выводов отражена в 2 практических рекомендациях.

Значимость результатов для науки и практики полученных автором результатов

Приведенные в работе результаты выполненного исследования существенно дополняют существующие знания о патогенезе РМЖ и механизмах развития различных форм опухолевой прогрессии, поскольку основаны на всесторонней характеристике иммуногистохимических особенностей экспрессии транскрипционных факторов.

Диссертационная работа Васильченко Д.В. имеет большое научно-практическое значение, поскольку в результате проведенных исследований была разработана

модель, которая дает возможность с высокой долей вероятности в процентном показателе прогнозировать риск развития гематогенного метастазирования у пациентов с люминальным подтипом РМЖ, что, несомненно, может быть применено в клинической практике.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные автором результаты в отношении значения транскрипционных факторов GATA3, FOXA1 и ELF5 при развитии люминального подтипа РМЖ, несомненно, имеют как теоретическую, так и научно-практическую направленность. Они демонстрируют дополнительные знания, касающиеся роли изучаемых белков в патогенезе РМЖ, взаимосвязи белков с рецепторным статусом опухоли и участием в механизмах опухолевой прогрессии.

Результаты диссертационной работы Д.В. Васильченко могут быть использованы в практике патологоанатомических отделений учреждений онкологического профиля при морфологическом исследовании с целью оценки риска гематогенного метастазирования у больных РМЖ люминального подтипа, что позволит врачам-онкологам персонализировать выбор проводимого лечения.

Материалы диссертационной работы могут быть включены в рабочие программы по патологической анатомии и онкологии для системы последипломного и дополнительного профессионального образования медицинских ВУЗов, а также могут быть использованы в педагогической деятельности на кафедре патологической анатомии.

Личный вклад соискателя состоит в планировании работы, разработке дизайна исследования, непосредственном участии в проведении клинических, гистологических и иммуногистохимических исследований, статистического анализа полученных данных, обработке и интерпретации полученных результатов, подготовке научных публикаций по результатам выполненной диссертации.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению

Диссертация Васильченко Д.В. оформлена в соответствии с требованиями ГОСТ Р 87.0.11-2011, изложена на 145 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы о материалах и методах исследования, главы собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций. В литературном обзоре, включающем 200 источников, автором представлено современное состояние изучаемой проблемы с обоснованием необходимости собственного исследования. Диссертация иллюстрирована 48 таблицами и 22 высококачественными рисунками.

Работа автора изложена хорошим литературным языком, стиль изложения доказательный. Принципы организации работы, характеристика применяемых морфологических и иммуногистохимических методов представлены в полном объеме. Собственным результатам исследования посвящена отдельная глава, наглядно иллюстрированная таблицами. В заключительной главе автором представлен анализ и сопоставление полученных результатов с данными литературы с формулировкой выводов и практических рекомендаций, которые в свою очередь продемонстрированы клиническими примерами. Выводы обоснованы и логично вытекают из основного содержания диссертации. Таким образом, диссертация Д.В. Васильченко представляет собой завершенное научное исследование.

Принципиальные замечания по существу диссертационного исследования отсутствуют. В ходе ознакомления с работой возник один вопрос, на который прошу ответить в порядке дискуссии:

1. Как с позиции молекулярной патологии и биологической роли изученных факторов транскрипции можно объяснить обнаруженную Вами корреляцию между частотой экспрессии FOXA1 в опухоли и выраженностью инфильтрации ткани карциномы иммунными клетками?

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации логично структурирован, оформлен в соответствии с

требованиями п. 25 Положения о присуждении ученых степеней, содержит аналитическое изложение наиболее важных результатов работы с использованием рисунков и списка публикаций по теме диссертации. Все разделы автореферата соответствуют материалам диссертации, ее основным положениям и выводам.

Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 11 работ, включая 3 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикаций основных результатов диссертационных исследований, из них 1 статья в журнале, входящем в международную реферативную базу данных и систем цитирования Scopus, а также 8 тезисных работ в материалах регионарных, всероссийских съездов и конференций. Содержание публикаций полностью отражает основные положения диссертации и результаты проведенного исследования.

Заключение

Диссертационная работа Васильченко Дмитрия Владимировича «Особенности экспрессии факторов транскрипции GATA3, FOXA1, ELF5 при люминальном подтипе рака молочной железы», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия (медицинские науки), является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научная задача по изучению связи транскрипционных белков GATA3, FOXA1 и ELF5 с такой формой опухолевой прогрессии, как гематогенное метастазирование, молекулярно-биологическими и морфологическими характеристиками опухоли у больных люминальным подтипом РМЖ.

Диссертационное исследование Васильченко Д.В. по актуальности, практической значимости, научной новизне, полноте изложения, достоверности результатов и обоснованности выводов соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК РФ (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г.

№ 842 с изменениями от 21 апреля 2016 г. № 335), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия.

Отзыв обсуждён и утверждён на заседании кафедры патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 8 от «14» января 2021 г.)

Отзыв составил:
доктор медицинских наук,
профессор



Е.Л. Казачков

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Должность: заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины

Почтовый адрес:
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. Тел.: (351) 232-73-71, 232-73-69
Факс (351) 232-74-82.

www.chelisma.ru, e-mail: kanc@chelisma.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора Е.Л. Казачкова заверяю.
Начальник управления кадров ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России



Казакова Татьяна Владимировна

«27» января 2021 г.