

Отзыв официального оппонента

доктора медицинских наук Раскина Григория Александровича на диссертацию Лаптиева Сергея Александровича на тему: «Молекулярно-генетические и клинико-биологические характеристики CHEK2-, NBS1- и BLM-ассоциированного наследственного рака молочной железы», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 14.01.12 – онкология и 03.02.07 – генетика.

Актуальность темы диссертации

Рак молочной железы на сегодняшний день является одним из самых частых онкологических заболеваний, диагностируемым у женщин во всем мире. Ежегодно в мире регистрируется около 1,7 млн. новых случаев рака молочной железы. Данное онкологическое заболевание поражает женщин всех возрастов и географических регионов. Встречаемость рака молочной железы сильно варьирует в разных странах, что напрямую зависит от распространенности наследственных мутаций в генах, предрасполагающих к этому заболеванию. Несмотря на большой прогресс в изучении наследственных форм рака молочной железы, генетические причины существенной части наследственных опухолей данной локализации до сих пор остаются не изученными. Особенностью российских пациенток с наследственным раком молочной железы является относительно частая встречаемость мутаций в генах *BRCA1*, *CHEK2*, *NBS1* и *BLM*. В отличие от достаточно хорошо охарактеризованных на сегодняшний день случаев *BRCA1*-ассоциированного рака, системная оценка особенностей *CHEK2*, *NBS1* и *BLM* опухолей до сих пор не изучалась. Для решения этой проблемы необходимо, прежде всего, проведение исследований на большой группе пациенток с наследственным раком молочной железы. Этому вопросу и посвящена диссертация Лаптиева С.А.

Научная новизна

Представленная работа отличается значительной новизной. Автором проведены 4 этапа исследования, позволяющих выявить случаи наследственного *CHEK2*, *NBS1* и *BLM*-ассоциированного рака, охарактеризовать их индивидуальные молекулярные и клинические особенности, оценить эффективность неoadьювантного лечения с использованием стандартных режимов химиотерапии.

Научно-практическая значимость диссертационной работы

В рецензируемой работе изучены молекулярно-биологические параметры и клинические особенности *CHEK2*, *NBS1* и *BLM*-ассоциированных случаев рака молочной железы, которые потенциально могут быть применимы в разработке индивидуальных подходов к лекарственной терапии данных онкологических заболеваний. Дальнейшее клиническое изучение наиболее эффективных химиопрепаратов и их схем для лечения больных с раком молочной железы представляется перспективным.

Полученные в процессе проведения диссертационного исследования Лаптиева С.А. результаты имеют важное научно-практическое значение в области онкологии.

Оценка структуры и содержание работы.

Диссертация Лаптиева С.А. изложена на 114 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение и заключение), выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Приведено 117 источников, в том числе 34 отечественных и 83 зарубежных авторов. Диссертация содержит 15 таблиц и 14 рисунков.

Во введении отражены актуальность и степень разработанности темы, сформулированы цели и задачи, научная новизна, практическая значимость, методология исследования; приведены степень достоверности работы, положения, выносимые на защиту.

В первой главе («Обзор литературы») выполнен обзор научной литературы, описывающий текущее состояние рассматриваемой темы. В обзоре приводятся данные по эпидемиологии злокачественных опухолей молочной железы в России и мире. Представлены результаты мировых исследований по изучению данной проблемы. Охарактеризованы основные гены, предрасполагающие к развитию данной онкологической патологии. Обзор литературы исчерпывающий и демонстрирует понимание автором исследуемого вопроса. Глубокий анализ проблемы позволяет четко сформулировать цель и задачи исследования.

Во второй главе («Материалы и методы») приводится подробная схема эксперимента, дана характеристика групп исследования, задействованных в исследовательской работе. Описываются использованные в исследовании методики: молекулярно-генетическая диагностика, пассаж и перевивка опухоли, эксперименты с химиопрепаратами, оценка клинического ответа среди пациенток на проводимое предоперационное лечение. Приведены использованные методы статистической обработки данных.

В третьей главе («Результаты») представлены результаты собственных исследований.

Случаи наследственного *CHEK2*, *NBS1* и *BLM*-ассоциированного рака молочной железы, используемые в исследовательской работе, подтверждались молекулярно-генетическими (ПЦР-анализ) методами исследования.

Приведены результаты остальных этапов исследования по сравнительной характеристике молекулярных и клинических особенностей, лекарственной чувствительности *CHEK2*, *NBS1* и *BLM*-ассоциированных

карцином молочной железы, созданию клеточных линий наследственного рака. Доказаны фенотипические различия между исследуемыми формами наследственного рака молочной железы относительно друг друга и случаев спорадического рака.

В четвертой главе («Обсуждение и заключение») диссертант анализирует результаты исследования и сопоставляет их с имеющимися литературными данными.

Диссертация заканчивается 4-мя выводами, соответствующими задачам диссертации. Вывод логичны и полностью следуют из результатов работы. На основании выводов сформированы практические рекомендации.

Материалы диссертации полностью отражены в автореферате, а также в 7 опубликованных работах, из которых – 4 статьи в научных журналах, рекомендованных ВАК.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет.

Заключение

Диссертационное исследование Лаптиева Сергея Александровича на тему «Молекулярно-генетические и клинико-биологические характеристики *CHEK2*-, *NBS1*- и *BLM*-ассоциированного наследственного рака молочной железы», представленное к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 14.01.12 – онкология и 03.02.07 – генетика, является законченной научно-квалификационной работой, положения которой можно рассматривать как решение важной задачи, направленной на выявление индивидуальных особенностей *CHEK2*, *NBS1* и *BLM*-ассоциированных форм рака молочной железы.

Диссертационная работа Лаптиева Сергея Александровича полностью соответствует критериям, содержащимся в п. 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (с изменениями от 01.10.2018 г. №

1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальностям 14.01.12 – онкология и 03.02.07 – генетика.

Официальный оппонент руководитель лаборатории иммуногистохимии федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

доктор медицинских наук

Раскин Г.А.

197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 70
тел: +7(812) 596-62-29

Подпись Г.А. Раскина заверяю,
Ученый секретарь, д.м.н.



О.А. Бланк

«03» июня 2020 г.