

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора биологических наук, доцента, заведующий кафедрой морфологии, патологии животных и биологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии имени Н. И. Вавилова» Пудовкина Николая Александровича на диссертацию Митенко Василисы Васильевны на тему «Морфологические и генетические закономерности развития рака молочных желез у плотоядных» представленной в диссертационный совет 35.2.036.02 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный аграрный университет» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 4.2.1. – Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология.

1. Актуальность темы.

Для изучения процессов канцерогенеза молочных желез рассматривают новые белковые компоненты, которые выделяются опухолевыми клетками, и передачу различной сигнальной информации между клеточными структурами. Эти сведения имеют важное значение в онкологии и патоморфологии. Кроме того, в настоящее время используются молекулярно-генетические исследования для определения в опухолевых клетках геномную нестабильность, приводящую к перепрограммированию в злокачественный тип с продукцией новых молекул и паракринной передачей сигналов на эпителиальный и мезенхимальный компонент.

В настоящее время установлено, что в опухолях молочных желез присутствуют различные клеточные структуры с молекулярным взаимодействием как на эпителиальный, так и на мезенхимального фенотип клеток. Проводимые научные изыскания по фундаментальным и прикладным исследованиям в области изучения роли канцерогенеза в медицине напрямую зависят от морфологической, иммуногистохимической и молекулярно-генетической диагностики, которые позволят точно поставить верный диагноз для данного патологического процесса.

Диссертационная работа Митенко В. В. представляет собой комплексное морфологическое исследование, результаты которого свидетельствуют об особенностях клеточного ландшафта, эпителиально-мезенхимального перехода, эктопической экспрессии рецептора фактора роста фибробластов в мезенхимальных клетках злокачественных опухолях молочных желез у животных. Оценивая данный квалификационный труд, следует заключить, что комплексное морфологическое исследование В. В. Митенко является крупным научным обобщением, вносящим существенный вклад в задачи ветеринарной онкологии.

2. Новизна полученных результатов.

Научная новизна диссертационной работы состоит в том, что имеются особенности клеточного ландшафта, эпителиально-мезенхимального



перехода, эктопической экспрессии рецептора фактора роста фибробластов в мезенхимальных клетках злокачественных опухолей молочных желез у собак и кошек. Установлен анализ встречаемости опухолей молочных желез по возрастному, породному и гендерному показателям у кошек и собак в г. Ставрополь. Определены основные гистологические типы и морфологические особенности клеточного ландшафта в злокачественных опухолях молочных желез. Получены в результате иммуногистохимических исследований новые данные о процессе эпителиально-мезенхимального перехода, у собак в опухолях молочных желез установлена прозопластическая метаплазия миоэпителиальных клеток в сторону структурной организации в хрящевую или костную ткань. Получены новые данные об экспрессии маркеров транскрипционного фактора, участвующие в процессах биогенеза рибосом. Представлены сведения по белкам промежуточных филаментов мезенхимального типа, которые участвуют в пластичности, сократимости и мобильности клеток, а также белка эпителиального компонента, который участвует в поддержании основного цитоскелетного каркаса и межклеточной адгезии клеток. Проведено молекулярно-генетическое исследование с помощью флюоресцентной *in situ* гибридизации на рецептор фактора роста фибробластов FGFR1, выполняющего паракринную регуляцию на эпителиальный компонент в мезенхимальный фенотип, посредством эктопической экспрессии рецептора.

3. Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений, сформулированных в диссертации.

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе В. В. Митенко, обоснованы и подтверждены значительным количеством фактического материала.

Исследования по диссертационной работе были проведены на кафедре паразитологии и ветсанэкспертизы, анатомии и патанатомии им. профессора С.Н. Никольского, в Научно-диагностическом и лечебно-ветеринарном центре ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет», а также на базе ветеринарных клиник ИП Шаламова Е.В. «Колибри», ИП Заиченко И.В. «Ветеринарный центр им. Пирогова».

Объектом исследования служили 200 животных разных возрастных групп и видовой принадлежности (собака и кошка).

Диссертантом четко сформулированы цель исследования на основе анализа научной литературы. Для ее реализации было поставлено 4 задачи, которые дают представление об объеме проведенных исследований. В своей работе автор применила различные современные методы исследований – гистологические, иммуногистохимические, молекулярно-генетические. Каждый из этих методов, позволил получить новые данные и дополнил ранее полученные результаты исследований о механизмах канцерогенеза молочных желез у животных.

4. Значимость для науки и производства полученных соискателем результатов.

Результаты исследований В. В. Митенко вносят новые данные о взаимодействии микроокружения эпителиального и стромального компонента опухолей молочных желез у разных видов животных, экспрессии маркеров областей ядрышковых организаторов, белков промежуточных филаментов мезенхимального и эпителиального компонентов в опухолевых клетках, а также амплификации гена FGFR1 в клетках фибробластического дифферона в тканях молочных желез.

Полученные данные о взаимодействии эпителиального и стромального компонента опухолей молочных желез у разных видов животных целесообразно применять при разработки новых типов классификаций в ветеринарной онкологии, при разработки новых методов диагностики создания эффективных методов таргетной терапии, а также при составлении монографий, учебных и справочных пособий возрастной, видовой, морфофункциональной и молекулярной морфологии различных видов животных.

5. Оценка содержания и оформления диссертации.

Диссертационная работа написана по общепринятой форме и включает в себя следующие разделы: введение (7 стр.); обзор литературы (30 стр.); материалы и методы (8 стр.); результаты собственных исследований и их анализ (131 стр.), которые резюмированы заключением, завершены конкретными 8 выводами, 4 практическими предложениями, а также рекомендациями и перспективами дальнейшей разработки темы. Список использованной литературы включает 245 источника, в том числе 202 зарубежных авторов.

Диссертация оформлена в соответствии с действующими требованиями, работа иллюстрирована 8 таблицами и 136 рисунками. Текст диссертации читается легко.

В разделе «*Введение*» автором обоснованы актуальность и степень разработанности темы, сформулирована цель, определены задачи, объект и предмет исследования, освещена научная новизна и ценность полученных результатов, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, достоверность полученных результатов, внедрения результатов исследования, с апробацией и публикацией результатов исследования, представлены положения, выносимые на защиту.

Глава «*Обзор литературы*» включает 7 разделов, в которых содержатся сведения научной литературы о влиянии микроокружения на развитие злокачественных новообразований молочных желез. Описаны основные этапы эпителиально-мезенхимального перехода и молекулярные механизмы, которые контролируют данный процесс, что позволило Митенко В. В. определить цель и задачи предстоящего исследования.

Глава «*Материалы и методы исследования*» Митенко В. В. указала, что исследования проводились на кафедре паразитологии и ветсанэкспертизы, анатомии и патанатомии им. профессора С.Н.

Никольского, в Научно-диагностическом и лечебно-ветеринарном центре ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет», а также на базе ветеринарных клиник ИП Шаламова Е.В. «Колибри», ИП Заиченко И.В. «Ветеринарный центр им. Пирогова».

Соискатель указывает, что объектом исследования послужили домашние кошки и собаки со злокачественными новообразованиями молочных желез. Материалом исследования послужили биоптаты опухолей молочных желез.

В процессе работы диссертант использовала гистологические, иммуногистохимические, молекулярно-генетические методы исследования. Использованные методы в совокупности позволили реализовать цель исследования и решить поставленные задачи, которые обеспечили получение новых данных для морфологии молочных желез животных.

Глава *«Собственные исследования»* содержат результаты, которые получены соискателем в ходе проведения исследования и включает 5 разделов. В них приводятся сведения о возрастных, породных и гендерных показателях встречаемости опухолей молочных желез у собак и кошек. Представлены данные клеточного ландшафта злокачественных опухолей молочных желез у животных, а также особенности экспрессии нуклеолярных белков и белков промежуточных филаментов мезенхимального и эпителиального типов, которые изменяются в процессе эпителиально-мезенхимального перехода. Описана эктопическая экспрессия рецептора фактора роста фибробластов в мезенхимальных клетках, которые с помощью паракринной регуляции влияют на эпителиальный компонент.

В главе *«Заключение»* автор в соответствии с поставленными задачами приводит 8 выводов, которые логично вытекают из результатов собственных исследований и формулирует предложения о практическом использовании научных выводов и перспективы дальнейшей разработки темы.

6. Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати.

По материалам исследований опубликована 17 научных работ, в которых отражены основные положения и выводы по теме диссертации, в том числе 3 статьи в изданиях, включенных в «Перечень Российских рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ («Иппология и ветеринария», «Известия Оренбургского государственного аграрного университета»), 1 научная работа, индексируемая в международной базе цитирования Scopus («Гены и клетки»). Получены 2 патента РФ.

7. Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации.

Автореферат изложен на 1,0 печатных листа и полностью соответствует содержанию диссертации. Выводы и практические предложения в обоих документах идентичны.

8. Конкретные рекомендации по использованию результатов

диссертационной работы.

Рекомендации, предложенные автором, имеют как теоретическое значение по фундаментальным вопросам канцерогенеза молочных желез у животных, так и для практической деятельности ветеринарных специалистов в разработке эффективной тактики таргетного лечения данной патологии.

Учитывая теоретическую значимость работы, результаты также могут быть использованы при проведении научных исследований, в учебном процессе вузов и колледжей биологического профиля, а также при составлении монографий, учебных и справочных пособий по канцерогенезу молочных желез у собак и кошек.

9. Замечания, вопросы и пожелания по диссертации.

В целом принципиальных возражений и замечаний по диссертационной работе Митенко В. В. не возникало. Но хотелось бы отметить некоторые замечания, пожелания и получить ответы на вопросы:

1. В своей работе Вы используете термин «гендерные различия», считаю, данный термин не совсем применимым в отношении животных, так как понятие «гендер» включает в себя культурные, психологические, социальные и прочие различия, закреплённые традициями и часто зависящие от биологических причин, поэтому, считаю, более уместным по отношению к животным термин «половые различия»

2. Насколько важны полученные Вами данные для практической онкологии и выбора тактики лечения?

3. Возможно ли применение разработанного Вами метода для предоперационной диагностики новообразований при проведении тонкоигольной аспирационной биопсии (ТИАБ) для повышения ее информативности и каковы его основные преимущества?

4. Применим ли Ваш метод для оценки агрессивности опухолевого роста и взаимосвязи метастазирования и органов-мишеней?

5. Возможно, ли на основании оценки рецептора фактора роста фибробластов говорить о процессе малигнизации клеток?

6. Какая классификация онкологических опухолей использовалась Вами в процессе исследований?

Указанные пожелания и имеющиеся вопросы ни в коей мере не снижают научную и практическую ценность рецензируемой работы, носят, в основном, дискуссионный характер, и не влияют на ее общую положительную оценку.

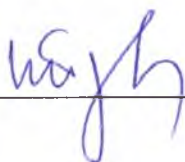
10. Заключение.

Кандидатская диссертация Митенко Василисы Васильевны на тему «Морфологические и генетические закономерности развития рака молочных желез у плотоядных» является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи в области ветеринарии по изучению канцерогенеза молочных желез у собак и кошек, научная новизна, предложения о практическом использовании научных выводов и перспективы дальнейшей разработки темы. По

актуальности, степени обоснованности выводов их достоверности и новизне, диссертационное исследование Митенко Василисы Васильевны на тему «Морфологические и генетические закономерности развития рака молочных желез у плотоядных», соответствует критериям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Митенко Василиса Васильевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 4.2.1. – Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология.

Официальный оппонент:

доктор биологических наук (03.03.01; 06.02.03), доцент, заведующий кафедрой морфологии, патологии животных и биологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии имени Н. И. Вавилова»



Пудовкин Николай Александрович

Контактная информация: 410012, г. Саратов, пр-кт им. Петра Столыпина зд. 4, стр. 3. ФГБОУ ВО «Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии имени Н. И. Вавилова»
тел.: 88452692531, электронная почта: niko-pudovkin@yandex.ru

Подпись доктора биологических наук, доцента Н.А. Пудовкин заверяю:
Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии имени Н. И. Вавилова»
410012, г. Саратов, пр-кт им. Петра Столыпина зд. 4, стр. 3.
тел.: 8-8452-28-67-24



Марадудин Алексей Максимович



«16» мая 2023 г.