

РЕЦЕНЗИЯ

на диссертационную работу Жумакаевой Айнуры Маратовны на тему
«Роль экспрессии H-Ras онкобелка в эффективности неоадьювантной
химиотерапии рака молочной железы» представленную на соискание степени
доктора философии PhD по специальности 6D110100 - «Медицина»

1. Актуальность темы исследования.

Течение рака молочной железы (РМЖ) зависит не только от распространенности опухолевого процесса, но и от биологических свойств опухоли. За последние десятилетия результаты лечения РМЖ улучшились благодаря углубленному изучению биологических свойств РМЖ и появлению персонализированной медицины.

Неотъемлемой частью традиционного лечения онкологии является воздействие на весь организм с помощью химиотерапевтических препаратов. Однако клинический эффект от этого лечения не всегда бывает достаточно высок. Это случается из-за сложного механизма возникновения рака и индивидуальных различий в организме каждого пациента, а также ответа на лечение. В целях повышения эффективности лечения, в мире начали уделять все больше внимания индивидуализации лечения.

Индивидуальному подбору лечения в онкологии стали придавать большое значение вслед за развитием и внедрением в широкую клиническую практику таргетных препаратов, а методы молекулярно-генетических анализов помогают в правильном подборе таких лекарственных средств.

В современной диагностической практике можно выделить несколько основных областей применения иммуногистохимии. В первую очередь, это исследования опухолей человека с целью определения гистогенеза недифференцированных опухолевых образований, отдаленных метастазов, а также для дифференцировки различных тканевых компонентов, составляющих комплексные опухоли. Во-вторых, с целью прогностической оценки дальнейшего течения заболевания и при назначении терапии.

Исследование молекулярно-генетических маркеров представляет собой обширное поле научно-исследовательской деятельности и имеет принципиальное значение для клиники.

За последние десятилетия появилось большое количество работ посвященных изучению молекулярно-генетических особенностей рака молочной железы, и были определены биологические мишени для воздействия таргетной терапии. Однако, все еще остро стоит проблема поиска молекулярных агентов в опухоли молочной железы, воздействуя на которые возможно улучшить показатели эффективности терапии.

Разнообразие молекулярно-генетических мутаций при РМЖ ставит на повестку дня поиск и изучение новых патогенетических маркеров. С этой точки зрения значительный интерес представляет семейство онкобелков RAS, поскольку за последнее десятилетие появились научные исследования,

демонстрирующие их важную роль в патогенезе многих онкологических заболеваний.

Онкобелки H-Ras, играют не маловажную роль в усилении пролиферации и устойчивости опухолевых клеток молочной железы к апоптозу. Также RAS белки активируются в опухолевых клетках через механизмы восходящего потока, поскольку некоторые рецепторы факторов роста (EGFR, Her2/neu), передают свои сигналы с помощью RAS.

2. Научные результаты в рамках требований к диссертациям.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с правилами оформления диссертации на соискание степени доктора философии (PhD) и включает все необходимые элементы.

Жумакаевой А.М. обоснована актуальность выбора темы диссертации, обозначены цель и задачи исследования, изложены новизна и практическая значимость полученных результатов.

В процессе выполнения работы диссертантом получены новые, научно-обоснованные результаты: Уровень экспрессии H-Ras влиял на показатели безрецидивной выживаемости. В группе сравнения с отрицательной экспрессией H-Ras этот показатель составил $33,0 \pm 1,1$ месяцев, в исследуемой группе с положительной экспрессией соответственно $16,0 \pm 1,0$ месяцев.

Практическая значимость исследования заключается в разработке и внедрении способа прогноза выживаемости без прогрессирования у пациентов с диагнозом рак молочной железы на основании иммуногистохимических показателей.

Диссертация Жумакаевой А.М. по объему проведенных научных исследований, теоретической и практической значимости полученных результатов, соответствует требованиям, предъявляемым к PhD диссертациям по специальности 6D110100 - «Медицина».

3. Степень обоснованности и достоверности результатов, выводов и заключения, сформулированных в диссертации.

Диссертационная работа Жумакаевой А.М. является завершенным исследованием, выполненным на высоком научном и профессиональном уровне. Результаты, выводы, заключение, сформулированные в диссертации теоретически обоснованы и подтверждены. Достоверность результатов не вызывает сомнений.

4. Степень новизны каждого научного результата, выводов и заключения соискателя, сформулированных в диссертации.

Диссертация Жумакаевой А.М. содержит новые научно-практические результаты, внедрение которых вносит значительный вклад в развитие медицинской науки:

Впервые изучена экспрессия H-Ras онкобелков у пациентов РМЖ и определена ее корреляция с Her2neu позитивным типом РМЖ и высоким

индексом пролиферативной активности Ki 67 (свидетельство о государственной регистрации прав на объект авторского права, выданное комитетом Министерства юстиции РК №3990 от 11 июня 2019г.).

Впервые было установлено, что положительная экспрессия H-Ras белков не влияла на показатели непосредственной эффективности неоадьювантной терапии по схемам: AC, AC+арглабин, арглабин у пациентов РМЖ.

Впервые было показано, что неоадьювантная терапия с включением препарата Арглабин улучшала показатели безрецидивной выживаемости пациентов РМЖ с положительной экспрессией H-Ras белков.

Впервые была разработана прогностическая модель безрецидивной выживаемости пациентов с диагнозом РМЖ с учетом экспрессионного статуса H-Ras онкобелков.

5. Оценка внутреннего единства полученных результатов.

Внутреннее единство полученных результатов определяется логическим построением научных исследований и выводами, последовательно вытекающими из экспериментальных данных, в соответствии с поставленными целями и задачами.

6. Направленность полученных результатов на решение соответствующей актуальной проблемы.

Результаты, полученные Жумакаевой А.М. в ходе выполнения диссертационной работы, направлены на решение актуальных и приоритетных задач в области лечения онкологических заболеваний.

7. Подтверждение опубликования основных положений, результатов, выводов и заключения диссертации.

По результатам исследований опубликовано 13 научных работ, из них: 3 в научных изданиях рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН РК; 2 публикации в международном научном издании, входящем в информационную базу Scopus; 5 публикации в материалах международных конференции; 3 публикации в материалах зарубежных конференции.

Получено Свидетельство о государственной регистрации прав на объект авторского права - «Иммуногистохимические особенности H-Ras онкобелков при раке молочной железы после комбинированного лечения» № 3930 от 11 июня 2019 года.

8. Недостатки по содержанию и оформлению диссертации.

Оформление и содержание диссертационной работы полностью соответствует требованиям, предъявляемым Комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки РК.

По содержанию имеются следующие вопросы, которые не меняют общей положительной оценки диссертации:

1. В разделе «Актуальность исследования» не достаточно определена значимость экспрессии H-Ras онкобелков у больных раком молочной железы.

2. Вызывает сомнение в выборке пациенток по фенотипическим характеристикам: по данным мировой литературы соотношение Her-обогатченных типов РМЖ встречаются не более 15-20% случаев.

3. Каким образом экспрессия H-Ras влияет на эффективность цитотоксических препаратов?

4. Как вы объясняете высокую эффективность препарата Арглабин в монорежиме при отсутствии гиперэкспрессии H-Ras?

5. В предложенной прогностической модели безрецидивной выживаемости указан коэффициент детерминации равный 0,56. Возможно ли, что при указанном коэффициенте детерминации прогностическая модель будет работать?

6. В разделе «Заключение» не полностью раскрыто значение исследования предлагаемых автором для применения в клинической практике.

7. В списке использованной литературы ссылки на годы издания 1-3 пунктов требуют коррекции.

Однако, указанные замечания не снижают ценности проведенных исследований и полученных результатов.

9. Заключение.

Диссертационная работа Жумакаевой Айнуры Маратовны на тему «Роль экспрессии H-Ras онкобелка в эффективности неоадьювантной химиотерапии рака молочной железы» является законченной научно-исследовательской работой. По объему проведенных исследований, научной новизне и практической значимости соответствует требованиям «Правил присуждения степени доктора философии PhD», а сам соискатель заслуживает искомой ученой степени доктора философии PhD по специальности 6D110100 - «Медицина».

Рецензент:

**Доктор медицинских наук,
руководитель Центра опухолей
молочной железы Казахского
научно-исследовательского института
онкологии и радиологии
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан,
г. Алматы, Республика Казахстан**



А.Ж. Абдрахманова

Подпись *Абдрахманова А.Ж.*
Ученый секретарь *Каф. Метод. Р. Т. Ж. Замарова*