ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Селезневой Инны Александровны на диссертационную работу

Шатохиной Алины Станиславовны на тему:

«Диагностические аспекты биохимических и молекулярно-генетических показателей крови и ротовой жидкости при раке молочной железы»,

представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности **1.5.4. Биохимия**

Актуальность выполненного исследования

Рак молочной железы – ведущая онкологическая патология среди женщин во всем мире. В Российской Федерации в 2024г. заболеваемость составила 22,4% в структуре злокачественных новообразований среди женского населения. Несмотря на значительные успехи в области диагностики и лечения, до сих пор остаются проблемы выявления ранней стадии заболевания и феномена «интервального рака». Современные тенденции в онкологии-маммологии направлены на разработку малоинвазивных или неинвазивных диагностических процедур и поиск новых эндогенных молекулярных паттернов, обладающих потенциальными возможностями рационального усовершенствования диагностических подходов. Применение их в тестировании рака молочной железы поможет оптимизировать стандартные методы визуализации опухоли, охарактеризовать её биологию и повысить эффективность персонализированной терапии. В связи с этим актуальность диссертационной работы Алины Станиславовны Шатохиной не вызывает сомнений, поскольку посвящена научному подходу к фундаментальному исследованию

метаболических и молекулярно-генетических показателей больных раком молочной железы, а также у лиц из группы риска. С позиций данной концепции методологически оправдан биомаркерный подход к изучению патологического процесса не только традиционно, с помощью крови, но и ротовой жидкости. Этот биологический субстрат, интегрирующий гомеостаз полости рта и организма в целом, обладает стабильностью компонентов и возможностью многократного взятия для динамического наблюдения.

В последнее время ротовая жидкость является перспективным объектом научных наблюдений, что подтверждается возросшим количеством публикаций. Саливаомика включает изучение нескольких составляющих: геном, транскриптом, протеом, метаболом и микробиом. Вместе с тем, большинство исследований ротовой жидкости с целью поиска индикаторов рака молочной железы сосредоточены на изучении отдельных составляющих канцерогенеза. Практически отсутствуют сведения о метаболических сдвигах в условиях окислительного стресса и их взаимосвязи с генетическими изменениями, характерными для данной патологии. Представленное диссертационное исследование направлено на решение обозначенной актуальной проблемы и идея синергизма биохимических характеристик крови и ротовой жидкости оправдана с диагностической и прогностической точек зрения.

Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Научная новизна диссертационной работы А.С. Шатохиной определяется тем, что в ней впервые:

- проведено комплексное изучение взаимосвязи биохимических онкомаркеров в крови и ротовой жидкости при раке молочной железы, свидетельствующие о том, что содержание паратгормон-родственного протеина в данных биологических средах является

потенциально возможным инструментом для раннего обнаружения онкопатологии молочной железы;

- исследованы особенности взаимосвязи генетических предикторов (мутаций BRCA1/2) с состоянием баланса прооксидантно-антиоксидантной системы и содержанием онкомаркеров в двух биологических жидкостях;
- на основании результатов определения прямых маркеров окислительного стресса и наличия генетических мутаций научно обосновано использование коэффициента для прогнозирования двухлетней выживаемости больных раком молочной железы.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Они подтверждаются согласованностью данных, полученных разными методами (биохимическими, иммуноферментными, молекулярно-генетическими), а также результатами статистической обработки, демонстрирующими высокую степень значимости ($p < 0,05$).

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные положения, сформулированные в диссертации, базируются на анализе литературных данных и результатах собственного экспериментального исследования. Автором был использован системный методологический подход, включающий современные биохимические, молекулярно-генетические, иммунохимические и клинические методы. Все исследования проводились на сертифицированном оборудовании в аккредитованных лабораториях, что подтверждает достоверность полученных данных.

Работа выполнена на достаточной по объему выборке: 100 пациенток, включая 50 женщин с установленным диагнозом рака молочной железы (III и IV стадии), 25 лиц с подозрением на вероятность последующего возникновения онкопатологии молочных желез и 25 практически здоровых

женщин (контрольная группа). Обоснованность выводов подтверждается корректным использованием методов статистического анализа (непараметрические критерии Краскела-Уоллиса, Манна-Уитни, корреляционный анализ Спирмена и Пирсона, регрессионный анализ Кокса, ROC-анализ).

Научные положения, вынесенные на защиту в форме научных утверждений, вытекающих из выводов, характеризуют вклад диссертанта в решение научной проблемы, отличающийся полученными новыми знаниями, развивающий существующую систему научных знаний. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из содержания работы, полностью соответствуют поставленным цели и задачам и отражают основные результаты проведенного исследования.

Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

Теоретическая значимость работы заключается в расширении существующих представлений о патобиохимических механизмах развития рака молочной железы. Автором выявлены особенности изменений метаболитов белкового, липидного обменов, макро- и микроэлементного и знзиматического гомеостаза в ротовой жидкости больных, а также обоснована связь этих отклонений с системными процессами. Установлена роль паратгормон-родственного протеина как потенциального биомаркера, участвующего в онкогенезе, и продемонстрирована его связь с наличием мутаций в гене BRCA1. Работа углубляет понимание механизмов окислительного стресса при раке молочной железы, показывая его неоднородность в зависимости от генетического статуса пациентки, и обуславливает направление использования маркеров окислительного стресса в крови и ротовой жидкости при мониторинге рака молочной железы.

Практическая значимость диссертации определяется тем, что ее результаты открывают реальные перспективы для совершенствования

персонализированной диагностики рака молочной железы. Определение активности лактатдегидрогеназы в ротовой жидкости в послеоперационном периоде поможет оптимизировать контроль процессов ремиссии и рецидивирования. Ключевым практическим достижением является разработка и валидация математической модели прогнозирования двухлетней выживаемости больных раком молочной железы (уравнение с высокой чувствительностью – 94% и специфичностью – 88%). Предложенный автором алгоритм скрининга, диагностики и мониторинга рака молочной железы, основанный на параллельном тестировании крови и ротовой жидкости, позволяет обосновать дополнение стандартного перечня исследований. Внедрение этого алгоритма в практику онкологических диспансеров позволит повысить эффективность раннего выявления заболевания и качество ведения пациентов. Результаты исследования уже внедрены в лечебно-диагностический процесс ГБУЗ «КОД №1» и в учебный процесс кафедры фундаментальной и клинической биохимии КубГМУ, что подтверждено соответствующими актами внедрения.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа А.С. Шатохиной изложена на 152 страницах машинописного текста, имеет классическую структуру и состоит из введения, литературного обзора (глава 1), главы материалов и методов (глава 2), трех глав собственных исследований (главы 3, 4, 5), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и приложений, иллюстрирована 14 таблицами и 13 рисунками.

Введение четко формулирует актуальность, цель, задачи, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, а также методологию исследования, которая базируется на определении диагностической ценности онкомаркеров и биомаркеров окислительного стресса в крови и ротовой жидкости при раке молочной железы в их взаимосвязи с генетическими изменениями, характерными для этой патологии.

Глава 1 "Обзор литературы" охватывает основной круг вопросов по исследуемой проблеме, отличается глубиной проработки материала путем анализа 213 источников, преимущественно зарубежных (196), что свидетельствует о широком кругозоре автора и умении работать с современной научной литературой. Автор критически анализирует существующие данные о биомаркерах рака молочной железы в крови и ротовой жидкости, обосновывая перспективность саливарной диагностики.

Вторая глава содержит подробное описание дизайна исследования, дает ясное представление о поэтапной схеме и количественных характеристиках выполненной работы, характеристику групп и оборудования. Использованные в работе методы в целом адекватны задачам, информативны, современны и доказательны. Завершается глава сведениями об использованных в ходе анализа полученных данных статистических программ и критериев.

В **главах 3,4** приводятся собственные результаты исследований. Представлены патобиохимические изменения в крови и ротовой жидкости больных раком молочной железы, а также проанализированы корреляционные взаимосвязи между аналогичными маркерами двух биологических жидкостей. Описаны изменения показателей интенсивности свободнорадикальных процессов и функционального состояния эндогенной системы антиоксидантной защиты в ротовой жидкости в сравнении с данными в крови. Автором убедительно показано, что ротовая жидкость является информативным материалом для определения активности ферментов цитолитического синдрома (ЛДГ, ЩФ, АЛТ, АСТ) и уровня паратгормон-родственного протеина (ПТГрП). Автором проведен ROC-анализ, подтвердивший высокую диагностическую ценность определения СА-125 и ПТГрП именно в ротовой жидкости. Установлено наличие окислительного стресса на системном и местном уровнях, показана его выраженность у пациенток с мутациями BRCA1. Особого внимания заслуживает выявленная корреляция между показателями в крови и ротовой

жидкости для ТБК-реактивных продуктов, 8-OHdG, железо-восстанавливающей способности, что обосновывает возможность использования для мониторинга окислительного гомеостаза. Предложенная прогностическая модель является логичным завершением работы.

Заключение диссертации представляет собой развернутое обсуждение полученных результатов исследований и содержит основные положения диссертации. Выводы диссертации базируются на анализе достаточного количества материала, научно обоснованы, адекватны поставленной цели и задачам научной работы, что позволяет в дальнейшем рекомендовать полученные данные к использованию в фундаментальной науке и практическом здравоохранении.

Автореферат полностью отражает содержание и основные положения диссертационной работы. Оформление автореферата соответствует современным требованиям.

Внедрение результатов проведенных исследований

Результаты диссертационного исследования успешно внедрены и используются в учебном процессе на кафедре фундаментальной и клинической биохимии Кубанского государственного медицинского университета. Результаты исследования внедрены в лечебную работу онкологических учреждений Краснодарского края.

Подтверждение публикаций по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 3 в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Материалы диссертационного исследования были представлены и обсуждены на Международных, Всероссийских и региональных научных форумах.

Замечания и вопросы по диссертации

Принципиальных замечаний по работе нет. В диссертационной работе имеются опечатки и несогласованные предложения. Однако указанные недочеты не носят принципиального характера и не уменьшают научной и практической значимости проведенного исследования.

В качестве дискуссии хотелось бы задать диссертанту ряд вопросов:

1. В работе показано, что у пациенток с мутациями гена BRCA1 наблюдается выраженный окислительный стресс (повышение 8-OHdG, ТБК-продуктов, снижение антирадикальной активности). Как Вы можете объяснить выявленный Вами факт, что в ротовой жидкости у BRCA-положительных пациенток, в отличие от крови, уровень продукта окислительных повреждений молекулы ДНК (8-OHdG) не имел статистически значимых различий с таковым у BRCA-отрицательных больных?

2. Какой вклад выполняет ферментативная система антиоксидантной защиты полости рта для определения состояния окислительного гомеостаза у больных раком молочной железы?

Заключение

Диссертационная работа Шатохиной Алины Станиславовны на тему «Диагностические аспекты биохимических и молекулярно-генетических показателей крови и ротовой жидкости при раке молочной железы» является самостоятельной, завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по поиску новых высокоинформативных метаболических и молекулярно-генетических биомаркеров крови и ротовой жидкости для совершенствования персонализированной диагностики рака молочной железы.

Диссертация по своей форме, методам исследования, научному содержанию, актуальности изучаемой проблемы, объему полученного автором материала, уровню аналитической и статистической обработки, обоснованности сформулированных выводов, новизне и достоверности

положений, выносимых на защиту, соответствует требованиям п.9 Постановлением Правительства Российской Федерации "О порядке присуждения учёных степеней" от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия.

Отзыв подготовлен:

Профессор кафедры фундаментальной
и клинической биохимии с лабораторной диагностикой
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук,
доцент Инна Александровна Селезнева

03.01.04. Биохимия

Подпись доктора медицинских наук, доцента Селезневой Инны Александровны заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО СамГМУ
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор Ольга Вячеславовна Борисова

2.11.2026

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России). Российская Федерация, 443099, Самарская область, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89. Тел.:

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте диссертации Шатохиной Алины Станиславовны на тему: «Диагностические аспекты биохимических и молекулярно-генетических показателей крови и ротовой жидкости при раке молочной железы» по специальности 1.5.4. Биохимия, представленной для защиты в диссертационный совет 21.2.014.02, действующий на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (350063 г. Краснодар, улица Митрофана Седина, дом 4, т. (861)2625018), адрес электронной почты: corpus@ksma.kubannet.ru; адрес официального сайта в сети «Интернет»: http://www.ksma.ru)

Сведения об официальном оппоненте	
Фамилия Имя Отчество	Селезнева Инна Александровна
Гражданство	РФ
Место основной работы (название организации, ведомство, город)	федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России), г. Самара
Подразделение	кафедра фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой
Занимаемая должность	профессор кафедры
Учёная степень (шифр специальности, по которой присуждена учёная степень)	доктор медицинских наук 1.5.4. Биохимия
Учёное звание	доцент
Шифр специальности, которую представляет при научном руководстве/ консультировании соискателя	1.5.4. Биохимия (медицинские науки)
Данные о научной деятельности по заявленной научной специальности за последние 5 лет:	1. Еще одна область применения ротовой жидкости для неинвазивной оценки биосовместимости конструкционного стоматологического материала: метаболическая и иммунологическая аргументация / В. В. Карташов, И. А. Назаркина, А. А. Ерещенко [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2026. – Т. 71, № 6. – С. 688-

(от **5 до 15** публикаций из рецензируемых изданий, входящих Перечень ВАК, МБД, RSCI)	692. – DOI 10.51620/0869-2084-2026-71-6-688-692. – EDN ECTKDF. 2. Метаболическая трансформация ротовой жидкости при COVID-19: роль провоспалительных цитокинов / И. А. Назаркина, И. А. Селезнева, Ф. Н. Гильмиярова [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2025. – Т. 28, № 11. – С. 77-85. – DOI 10.29296/25877313-2025-11-10. – EDN OBTCQO. 3. Карташов, В. В. Маркеры воспаления в ротовой жидкости пациентов, нуждающихся в стоматологическом протезировании / В. В. Карташов, А. М. Нестеров, И. А. Селезнева // Аспирантский вестник Поволжья. – 2025. – Т. 25, № 1. – С. 69-72. – DOI 10.35693/AVP659813. – EDN NNZGUS. 4. Метаболический профиль бластных клеток при остром миелоидном лейкозе. Обзор литературы / А. В. Халиулин, И. И. Занин, А. В. Лямин [и др.] // Онкогематология. – 2024. – Т. 19, № 4. – С. 173-181. – DOI 10.17650/1818-8346-2024-19-4-173-181. – EDN EBXDUZ. 5. Патобиохимические особенности системы кроветворения при миелодиспластическом синдроме (обзор литературы) / А. В. Халиулин, А. Н. Калашникова, А. И. Габрильчак [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2023. – Т. 68, № 9. – С. 535-543. – DOI 10.51620/0869-2084-2023-68-9-535-543. – EDN URVTEV. 6. Гематосаливарный барьер: строение, функции, методы (обзор литературы) / И. А. Селезнева, Ф. Н. Гильмиярова, В. С. Тлустенко [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2022. – Т. 67, № 6. – С. 334-338. – DOI 10.51620/0869-2084-2022-67-6-334-338. – EDN XBLJBY.

Профессор кафедры фундаментальной
и клинической биохимии с лабораторной диагностикой
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук,
доцент И.А. Селезнева

Подпись заверяю:
Ученый секретарь ФГБОУ ВО СамГМУ
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор О.В. Борисова

24.09.26