ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Абаленихиной Юлии Владимировны на диссертационную работу Шатохиной Алины Станиславовны на тему «Диагностические аспекты биохимических и молекулярно-генетических показателей крови и ротовой жидкости при раке молочной железы», представленную к защите в диссертационный совет 21.2.014.02 при ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия

Актуальность исследования

Современным направлением в диагностике рака молочной железы (РМЖ) является разработка неинвазивных и малоинвазивных методик. В настоящее время самая инновационная диагностическая методика в медицинской онкологии – это жидкостная биопсия, которая способна преодолеть ограничения биопсии тканей. Компоненты биоматериала жидкостной биопсии представляют собой белки; пептиды; метаболиты; гормоны; антитела; цитокины и аминокислоты, содержащиеся в биожидкостях; циркулирующие опухолевые клетки; внеклеточные циркулирующие опухолевые нуклеиновые кислоты, располагающиеся в экзосомах, микровезикулах и тромбоцитах. Исследования выполняются на различных биологических жидкостях, извлеченных неинвазивным способом. Белки и нуклеиновые кислоты, связанные с раковыми клетками, были обнаружены в плазме и сыворотке крови, бронхоальвеолярной, спинномозговой и других жидкостях тела человека. Эти нуклеиновые кислоты и белки используются в качестве молекулярных маркеров для ранней диагностики онкологических заболеваний, маркеров рецидивирования, метастазирования, выживаемости и прогноза заболевания. Возникновение злокачественных новообразований в молодом возрасте позволяет предполагать наличие генетической предрасположенности к РМЖ у пациенток данной группы. При имеющейся предрасположенности риск его развития существенно выше при наличии отягощенного семейного анамнеза, а максимальный риск отмечен для носителей значимых терминальных мутаций. Клинико-лабораторное исследование маркеров у пациентов с наследственными формами рака имеет большое значение в диагностике и выборе оптимального лекарственного лечения. Итогом проведения таких исследований должна становиться разработка для пациента и членов его семьи индивидуальных рекомендаций по профилактике, ранней диагностике и лечению различных категорий наследственного РМЖ. В связи с вышеизложенным, проблема, поднимаемая диссертантом, актуальна и практически значима.

Целью диссертационного исследования явилось определение 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.

Достижение поставленной цели было осуществлено путем последовательного решения соответствующих задач.

Достоверность и новизна результатов исследований, изложенных в диссертации

Достоверность проведенного исследования определяется репрезентативностью выборки клинических и инструментальных (биохимические, молекулярно-генетические и иммунохимические) наблюдений, наличием группы контроля, использованием современных методов диагностики и лечения и обработкой полученных результатов современными методами статистического анализа.

Объём наблюдений достаточен для получения доказательных результатов исследования. Представленные в работе результаты тщательно документированы, они достаточно полно и наглядно иллюстрированы таблицами и рисунками. Работа изложена на 152 страницах машинописного текста, включает 14 таблиц и 13 рисунков, что соответствует объёму и структуре, предъявляемым к кандидатским диссертациям по специальности 1.5.4. Биохимия.

В результате проведенных исследований диссертантом на основании лабораторных и инструментальных данных были получены результаты, свидетельствующие о возможности совершенствования лабораторной диагностики рака молочной железы на основе сочетанного применения анализа патобиохимических биомаркеров крови и ротовой жидкости. Автором предложен алгоритм скрининга, диагностики, прогнозирования и мониторинга рака молочной железы на основании оценки статуса рецепторов эстрогена и прогестерона, биохимических показателей крови и ротовой жидкости, данных анатомической и молекулярной визуализации, профиля онкомаркеров, статуса прооксидантно-антиоксидантной системы и наличия генетически ассоциированных признаков исследуемой онкопатологии.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что исследование проведено в полном объеме с анализом достаточного количества материала, сформулированные основные положения диссертации не вызывают сомнений и возражений, что обусловило достоверность приводимых в диссертации научных положений, выводов и рекомендаций.

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

Объективизация суждений о результатах исследования и доказательства сформулированных выводов обеспечены в рассматриваемой диссертационной работе достаточностью фактического материала, его тщательным и корректным статистическим анализом с использованием современных программных средств.

Научные положения, выносимые на защиту, и выводы логично вытекают из фактического материала, полностью соответствуют поставленной цели диссертационной работы, подтверждены анализом полученных результатов исследования и являются значимыми как в теоретическом, так и в практическом аспекте. Основные данные представлены в виде хорошо продуманных таблиц и иллюстраций. Полученные в результате исследования материалы не вызвали сомнений в обоснованности и достоверности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в работе.

Научная и практическая значимость результатов исследования

Полученные диссертантом данные актуальны и имеют практическое значение.

Автором выявлено состояние ряда биохимических показателей крови и слюны в их взаимосвязи с генетическими мутациями при раке молочной железы, которые позволяют обосновать дополнение стандартного перечня лабораторных исследований при данной патологии и внедрение в клинико-лабораторную практику разрабатываемого алгоритма диагностических исследований путем применения биохимического анализа состава ротовой жидкости, что позволит повысить эффективность раннего выявления рака молочной железы и качество ведения больных с этим заболеванием.

Оценка содержания диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной описанию материалов и методов исследования, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы и приложений.

Во введении на основании анализа достаточного количества литературных источников обоснована актуальность и новизна проведенного исследования, конкретно сформулированы цель и задачи исследования, доказана практическая значимость полученных результатов, а также сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

В главе «Обзор литературы» проведен анализ имеющихся литературных источников. Список литературы содержит 213 источников, из них 17 отечественных и 196 зарубежных. Описаны вопросы скрининга рака молочной железы, возможности применения маркеров ротовой жидкости и крови в диагностике данной патологии. Освещены перспективы, недостатки и нерешенные вопросы.

В главе «Материалы и методы исследования» диссертант подробно описывает используемые материалы и методы исследования, дает характеристику уровня методического обеспечения выполнения лабораторных и дополнительных методов исследования.

В исследование включено 100 пациенток (средний возраст 42,4 ± 4,5 года): 50 – с впервые выявленным РМЖ (III стадия – 19, IV – 31;

аденокарцинома), 25 – группа риска (родственницы больных), 25 – контроль. Использованы колориметрические, иммунохимические (РЭА, СА125, СА15-3, ПТГрП), биохимические методы оценки окислительного гомеостаза (ОАОА, каталаза, глутатионпероксидаза/редуктаза, глутатион, тиоловые группы, ТБК-продукты, 8-OHdG), а также ПЦР-детекция мутаций BRCA1/BRCA2 в крови и ротовой жидкости. Статистические методы анализа выбраны в соответствии с решаемыми задачами.

Таким образом, методы исследования современные, информативны и в комплексе позволяют решить поставленные задачи.

В главах 3,4 автор приводит результаты собственных исследований. Показана ограниченная ценность традиционных онкомаркеров (РЭА, СА125, СА15-3) при РМЖ и перспективы паратиреоидного гормон-родственного белка (ПТГрП), который повышен в крови на 25 %, в слюне в 2,2 раза (AUC 0,82 и 0,80). В работе выявлена корреляция ЛДГ (r = 0,6058) и ЩФ (r = 0,2430) между кровью и ротовой жидкостью, что обосновывает неинвазивный мониторинг. Подтверждён окислительный стресс с корреляциями показателей крови и слюны. Мутации BRCA1 найдены у 28 % больных; совпадение результатов в крови и слюне – 100 %. Очень ценным результатом является то, что разработана модель прогноза 2-летней выживаемости (AUC = 0,852; чувствительность 94 %, специфичность 88 %).

Автором детально описаны результаты лабораторных и молекулярно-генетических методов исследований, доказывающие правильность и перспективность предложенных автором идей.

В заключении на основании обсуждения результатов соискатель выдвинул ряд аргументированных положений, важных в научном и практическом отношении: обоснована возможность частичной замены инвазивного забора крови исследованием ротовой жидкости (ЛДГ, ЩФ, ПТГрП, СА125, маркеры окислительного стресса) на основе значимых корреляций; показана связь мутаций BRCA1 с выраженностью окислительного стресса; разработана модель прогноза двухлетней выживаемости (AUC = 0,852; чувствительность 94 %, специфичность 88 %); предложен алгоритм комплексной лабораторной диагностики и мониторинга РМЖ с параллельным тестированием крови и слюны. Выводы логично вытекают из данных, статистически подкреплены и согласуются с современными представлениями о патогенезе РМЖ.

Семь выводов и три практические рекомендации диссертантом хорошо и доказательно обоснованы.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Основные результаты работы внедрены в практику Краевого онкологического диспансера №1 Краснодарского края. Научные положения диссертации используются в лекциях и практических занятиях, проводимых

на кафедре фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Полнота опубликования основных результатов исследования и соответствие автореферата основным положениям диссертации

Количество и качество научных публикаций соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Материалы диссертационного исследования доложены и обсуждены на всероссийских и международных научных форумах.

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 для апробации материалов диссертационных работ.

Автореферат диссертации составлен с соблюдением установленных требований, даёт адекватное представление о работе и соответствует основным положениям диссертации.

Замечания

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. В тексте имеются отдельные стилистические неточности, опечатки, несогласованные и сложные по восприятию предложения. Указанные недочеты не носят принципиального характера, не отражаются на общей положительной оценке работы и никак не уменьшают научной и практической значимости проведенного исследования.

Вопросы:

1. Уточните, какими методами определялись 8-OHdG и битирозин. Как они соотносятся с представленными в таблице 11 результатами, а также объясните молекулярные механизмы, связывающие мутации BRCA1 с повышением 8-OHdG (на 38 %) и ТБК-реактивных продуктов (на 46 %), снижением антирадикальной активности (на 62 %) и глутатиона (на 22 %).

2. Поясните, каковы результаты определения активности глутатионредуктазы в эритроцитах и/или ротовой, а также объясните, чем обусловлены разнонаправленные изменения активности каталазы (повышение в крови на 19 % и снижение в слюне в 2,5 раза) и глутатионпероксидазы (снижение в крови в 4,4 раза и повышение в слюне в 1,9 раза) и какие стадии окислительного стресса это отражает.

3. У родственниц больных РМЖ уровни РЭА, СА125, СА15-3 и ПТГрП были повышены даже больше, чем у больных РМЖ. О чём это может свидетельствовать с биохимической точки зрения? Является ли это признаком предклинических изменений?

Заключение

Диссертационная работа Шатохиной Алины Станиславовны на тему «Диагностические аспекты биохимических и молекулярно-генетических показателей крови и ротовой жидкости при раке молочной железы» является завершенной научно-квалификационной работой, выполненной лично автором, и содержит новое решение актуальной задачи по разработке новых способов диагностики ранка молочной железы, что имеет существенное значение для теоретических и практических аспектов онкологии.

Диссертация по своей форме, методам исследования, научному содержанию, актуальности изучаемой проблемы соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного 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.

Заведующий кафедрой биологической химии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук,
доцент Абаленихина Юлия Владимировна

29.10.2026

Подпись д.м.н., доцента Абаленихиной Ю.В. заверяю:
Проректор по научной работе и инновационному развитию
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России
д.м.н., профессор Сучков Игорь Александрович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 390026 г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9, телефон +7 (4912) 97-18-01, e-mail: rzgmu@rzgmu.ru

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	Абаленихина Юлия Владимировна
Гражданство	РФ
Место основной работы (название организации, ведомство, город)	федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России), г. Рязань
Подразделение	кафедра биологической химии
Занимаемая должность	заведующий кафедрой
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: (от **5 до 15** публикаций из рецензируемых	1. Молекулярно-биологические маркеры окислительного стресса и апоптоза при воздействии низких концентраций бисфенола А на клетки линии HepG2 / О. В. Баковецкая, Ю. В. Абаленихина, Ю. А. Поминчук [и др.] // Ученые записки Казанского университета. Серия: Естественные науки. – 2026. – Т. 168, № 1. – С. 91-108. – DOI 10.26907/2542-064X.2026.1.91-108. – EDN PRVQNG. 2. Влияние нейропротекторов на уровень BDNF, фактора

изданий, входящих Перечень ВАК, МБД, RSCI)	некроза опухолей альфа и маркеров апоптоза при остром нарушении мозгового кровообращения / А. В. Щулькин, И. В. Черных, Ю. В. Абаленихина [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2026. – Т. 126, № 2. – С. 123-129. – DOI 10.17116/jnevro2026126021123. – EDN NKGCQV. 3. Влияние микронизированной очищенной фракции флавоноидов на воспаление и ремоделирование внеклеточного матрикса при лимфедеме у крыс: доклиническое экспериментальное исследование / Д. А. Максаев, Р. Е. Калинин, И. А. Сучков [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2026. – Т. 33, № 4. – С. 58-71. – DOI 10.25207/1608-6228-2026-33-4-58-71. – EDN CFKFVJ. 4. Влияние S-нитрозоглутатиона на количество и активность эритроидного ядерного фактора Nrf2 в клетках гепатоцеллюлярной карциномы человека / Ю. В. Абаленихина, О. Н. Сучкова, Е. В. Костюкова [и др.] // Прикладная биохимия и микробиология. – 2025. – Т. 61, № 3. – С. 236-248. – DOI 10.7868/s3034574x25030021. – EDN FNJZAS. 5. Влияние половых гормонов на экспрессию генов ABC транспортеров - Р-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы in vitro / А. А. Слепнев, А. В. Щулькин, Ю. В. Абаленихина [и др.] // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2025. – Т. 28, № 1. – С. 76-82. – EDN XYLZNK. 6. Количественная оценка белка резистентности рака молочной железы при беременности у кроликов / Н. М. Попова, А. А. Слепнев, Ю. В. Абаленихина [и др.] // Биомедицинская химия. – 2023. – Т. 69, № 1. – С. 72-77. – DOI 10.18097/PBMC20236901072. – EDN RCLGLE.

Заведующий кафедрой биологической химии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук,
доцент Ю.В. Абаленихина

24.09.2026

Подпись д.м.н., доцента Абаленихиной Ю.В. заверяю:
Проректор по научной работе и инновационному развитию
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор И.А. Сучков