

## ОТЗЫВ

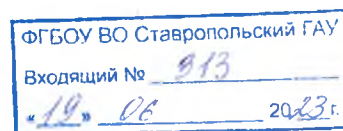
официального оппонента, доктора ветеринарных наук, профессора, профессора кафедры анатомии, ветеринарного акушерства и хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина» Родина Игоря Алексеевича 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.

Канцерогенез молочных желез является сложным патологическим процессом, при котором осуществляется продукция новых белковых компонентов опухолевыми клетками, а также происходит изменение сигнальной передачи между клеточными структурами. Эти сведения имеют важное значение в онкологии и патоморфологии. Кроме того, в настоящее время для определения геномной нестабильности в опухолевых клетках используют молекулярно-генетические исследования, которые позволяют точно определить трансформирующуюся клетку, действующую с помощью паракринной регуляции на рядом расположенные клеточные компоненты в тканях молочных желез.

В настоящее время выявлено, что клеточные структуры опухолей молочных желез состоят из разных компартментов с различными молекулярными взаимодействиями как на эпителиальный, так и на мезенхимальный 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 позволяют 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 опухолях молочных желез у собак и кошек. Установлен анализ регистрируемости 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 флуоресцентной *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 создании 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 показателей 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. Вы проводили молекулярно-генетическое исследование с помощью флюоресцентной *in situ* гибридизации на рецептор фактора роста фибробластов FGFR1. Наблюдали ли Вы при мутации мембранного белка краниосиностоз у животных?

2. Регистрировали ли Вы мастопатии у плотоядных?

3. Вы фиксировали метастазы у собак и кошек. Удалось ли Вам установить какой путь метастазирования устанавливали чаще – регионарный, дистантный или имплантационный?

4. У 10% кошек и 15% собак Вы установили протоковую карциному (*in situ*). А какой тип роста опухоли регистрировали чаще – солидный, угревидный, папиллярный или криброзный?

5. В своей работе Вы использовали классификации Elston & Ellis (1991) и L. Peña et al. (2010). Почему Вы не учитывали классификации:

а) опубликованную под эгидой ВОЗ Международным агентством по изучению рака (International Agency for Research on Cancer – IARC) в Лионе (Франция) серию классификаций по патологии и генетики опухолей различных локализаций, в том числе молочной железы (2003 г.),

б) адаптированный вариант категорий «Т», «N» и «M» представленный в книге «Онкологические заболевания мелких домашних животных» (под редакцией А.С.Уайта)

6. В качестве пожелания хотелось бы порекомендовать Вам в тексте, говоря о курируемых животных – называть их не просто плотоядные, а домашние плотоядные или мелкие домашние не продуктивные животные.

7. В тексте (автореферат стр. 4), «анализ встречаемости опухолей молочных желез» правильнее было бы заменить на «анализ регистрации опухолей молочных желез».

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.

18.05.2013 г.

Официальный оппонент:

доктор ветеринарных наук (06.02.06), профессор, профессор кафедры анатомии, ветеринарного акушерства и хирургии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина», заслуженный работник высшей школы Российской Федерации, заслуженный деятель науки Краснодарского края

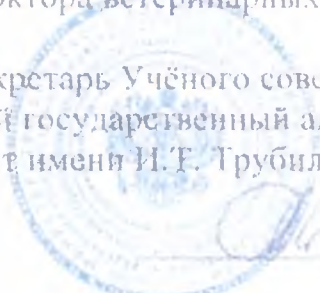


Родин Игорь Алексеевич

Контактная информация: Адрес организации: 350044, Россия, г. Краснодар, ул. Калинина, 13. ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина»  
тел.: 89184350549, электронная почта: d22003807@mail.ru

Подпись доктора ветеринарных наук, профессора И. А. Родина заверяю:

Учёный секретарь Учёного совета ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина», профессор



Васильева Надежда Константиновна