



**«УТВЕРЖДАЮ»**

И.о. директора ФГБНУ  
«НИИ фармакологии  
имени В.В. Закусова»  
д.б.н., член-корр. РАН

*Ю. Вахитова*

Вахитова Юлия Венеровна

*09* » *декабря* 2022 г.

## **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова» о научно-практической значимости диссертации Фроловой Дарьи Евгеньевны «Клинико-фармакологические эффекты витамина D при опухоли молочной железы», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

### **Актуальность темы выполненного исследования**

Рак молочной железы является наиболее часто диагностируемой онкологической патологией у женщин во всем мире. Совершенствование инструментальных, генетических и иммунобиохимических методик обеспечивает диагностику рака молочной железы у женщин трудоспособного возраста на ранних стадиях.

Дефицит витамина D часто встречается у пациенток со злокачественной опухолью молочной железы, и по ряду исследований повышает риск развития или прогрессирования заболевания.

Витамин D влияет на транскрипцию более 3000 генов, вовлеченных в регуляцию роста, деления и апоптоза клеток. Последнее важно для элиминации опухолевых клеток. Витамин D активирует каспаза-зависимые механизмы, ингибирует ангиогенез, снижает экспрессию эстрогенных рецепторов и фермента ароматазы. Поэтому изучение противоопухолевых

свойств витамина D и его метаболитов при раке молочной железы является важным направлением фармакологии. Диссертационная работа Фроловой Дарьи Евгеньевны, посвященная клинико-фармакологическому исследованию витамина D и разработке алгоритма обследования больных раком молочной железы с высоким риском прогрессирования заболевания, безусловно, является актуальной.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планами научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России.

### **Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В диссертационной работе Фроловой Д.Е. впервые в эксперименте на модели перевиваемой карциномы лёгких Льюиса у мышей-гибридов F1 (CBA×C57Bl6) установлены выраженные противоопухолевые свойства витамина D в дозе 5 мкг/кг/сут. Проведен анализ особенностей фармакокинетики препаратов витамина D в разных лекарственных формах, установлено, что исследованные препараты обеспечивают стабильную концентрацию 25(OH)D в организме при однократном суточном приеме 10000 МЕ. При хемотранскриптомном анализе действия витамина D на клетки опухоли молочной железы (линии MCF7) показано повышение экспрессии генов, вовлеченных в иммуномодуляцию и во внутриклеточную передачу сигналов от рецепторов, снижение экспрессии генов, ответственных за деление клеток и воспаление, что приводит к торможению роста опухоли. Автором показано, что снижение уровня промежуточного метаболита витамина D – 25(OH)D в сыворотке крови может рассматриваться как прогностический признак прогрессирования рака молочной железы. Впервые определена доза холекальциферола 4000 МЕ в сутки как безопасная и эффективная для пациенток с раком молочной железы, имеющих недостаточность/дефицит витамина D. Новизна исследования отражена в выводах и рекомендациях, приведенных в диссертации.

### **Научно-практическая значимость результатов**

Результаты исследований, проведенных автором диссертации, дополняют и расширяют имеющиеся сведения о противоопухолевых эффектах витамина D, в частности, о его влиянии на прогрессирование рака молочной железы. Принимая во внимание, тот факт, что низкая обеспеченность витамином D приводит к риску развития опухоли молочной железы, определена целесообразность включения в комплексное обследование молочных желез оценки уровня витамина D. Предложены эффективные лечебные дозы пациенткам со злокачественной опухолью молочной железы при дефиците или недостаточности витамина D. Выделены преимущества определения промежуточного метаболита витамина D 25(OH)D.

**Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений** не вызывает сомнений.

В диссертационной работе применялись физиологические, иммуногистохимические, хемотранскриптомные, клиничко-лабораторные методы исследования. Высокая степень достоверности результатов исследования подтверждается достаточным объемом изученной выборки, применением адекватных статистических методов обработки данных. Выводы диссертации сформулированы четко и полностью соответствуют задачам исследования.

### **Личный вклад автора**

Автором проведен анализ данных литературы по теме диссертационной работы, выполнены экспериментальные исследования, набор клинического материала, анализ и обобщение полученных результатов, подготовлены публикации статей и тезисов докладов. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования, от экспериментально-теоретической реализации поставленных задач до обсуждения результатов в научных публикациях.

## **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Результаты проведенного исследования научно обосновали целесообразность анализа содержания витамина D у пациенток со злокачественной опухолью молочной железы. Установлено, что при уровне витамина D 25(OH)D не более 18,9 нг/мл риск прогрессирования повышается, что дает основания рассматривать холекальциферол как онкопротекторное средство и рекомендовать его для дальнейшего клинического изучения в комплексной терапии пациенток со злокачественной опухолью молочной железы и недостаточностью/дефицитом витамина D.

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенность**

Диссертационная работа выполнена по традиционному плану, изложена на 146 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, пяти глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 172 источника, в том числе 35 отечественных и 137 зарубежных.

Во введении определена актуальность исследования, четко сформулирована его цель, задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость.

Обзор литературных источников профессионально представляет известные научные положения о витамине D. Проведен анализ экспериментальных и клинических данных изучения действия холекальциферола на больных и при моделировании рака молочной железы, выявлена взаимосвязь содержания метаболитов витамина D с объективными клинико-фармакологическими эффектами. Литературный обзор обосновывает выполнение диссертационной работы.

В главе, посвященной описанию материала и методов исследования, автором приведена диагностическая характеристика пациенток со злокачественной опухолью молочной железы, описаны применяемые

методики фармакокинетического и хемотранскриптомного анализа. Четко обоснована схема и последовательность используемых методик исследования.

Собственные результаты изложены диссертантом в 3, 4, 5, 6 и 7 главах. В главе 3 представлены данные воздействия витамина D (в виде водного раствора мицелл) на рост опухолей КЛЛ и их метастазирование. В 4 главе результаты оценки фармакокинетических характеристик различных лекарственных форм холекальциферола у женщин. В 5 главе - хемотранскриптомный анализ действия разных доз витамина D на экспрессию генов в клетках - предшественниках нейронов NPC и в опухолевых клетках MCF7 человека. В 6 главе приведены результаты анализа влияния витамина D на прогрессирование злокачественной опухоли молочной железы. Показано, что, при содержании 25(OH)D менее 18,9 нг/мл регистрируется раннее начало прогрессирования заболевания. Следует отметить, что уровень 25(OH)D перед началом прогрессирования заболевания снижался вне зависимости от приема препаратов витамина D, результатов гистологического исследования опухоли и молекулярных подтипов рака молочной железы. В 7 главе определена лечебная доза холекальциферола для пациенток с недостаточностью или дефицитом витамина D, перенесших рак молочной железы. Анализ содержания 25(OH)D, показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ) и десквамированных эндотелиальных клеток (ДЭК), совокупность сравнительного и корреляционного анализа показали, что прием холекальциферола в дозе 10 000 МЕ/сут нерационален, сделан вывод о целесообразности применения дозы холекальциферола 4000 МЕ/сут, при использовании которой отмечена нормализация исследованных показателей. В то время как при приеме препарата в дозе 10 000 МЕ/сут установлено увеличение показателей ПОЛ и ДЭК. Главы хорошо иллюстрированы, материал изложен понятным языком.

Текст диссертационной работы Фроловой Д.Е. завершается обобщением полученных результатов.

Выводы и положения, выносимые на защиту, логично вытекают из содержания диссертации, соответствуют поставленным задачам, подтверждаются полученными результатами. Работа представляет собой завершённое диссертационное исследование, имеющее научно-практическое значение.

Автореферат соответствует содержанию диссертации.

#### **Публикации и апробация результатов исследования**

По материалам диссертационной работы опубликовано 19 работ, из которых 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки России.

Принципиальных замечаний по существу представленной диссертации нет.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Фроловой Дарьи Евгеньевны «Клинико-фармакологические эффекты витамина D при опухоли молочной железы» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи - изучение эффективности витамина D при опухоли молочной железы, имеющей значение для фармакологии, клинической фармакологии.

По актуальности темы, научной новизне, методологии, практической значимости, полноте опубликованных результатов, оформлению диссертационная работа полностью соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», от 24.09.2013 г. №842 (с изменениями от 11.09.2021 г. № 1539.), утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Фролова Дарья Евгеньевна заслуживает

присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности  
3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании отдела фармакогенетики  
ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» (протокол № 11 от 08  
декабря 2022 г.).

Руководитель отдела фармакогенетики  
ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»

академик РАН

Середенин Сергей Борисович

Подпись Середенина С.Б. заверяю:

Ученый секретарь ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»  
к.б.н. В.А.Крайнева

125315, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8, E-mail: zakusovpharm@mail.ru

