

## **ОТЗЫВ**

**на автореферат диссертации Денисова Евгения Владимировича  
«Внутриопухолевая морфологическая гетерогенность рака молочной  
железы. Клинические и молекулярно-генетические особенности»,  
представленной на соискание ученой степени доктора биологических  
наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия**

Механизмы развития злокачественных новообразований до сих пор являются недостаточно понятными, что в значительной степени затрудняет проведение эффективной терапии, особенно на поздних стадиях данной патологии. В этой связи сохраняется актуальность выполнения исследований, направленных на разъяснение ключевых патологических изменений, происходящих в рамках формирования и прогрессии опухолей. Представленная работа является результатом научного исследования молекулярных аспектов морфологической гетерогенности опухолей. Значимость выбранной темы обусловлена существенным вкладом гетерогенности новообразований в формирование лекарственной устойчивости и развитие резистентности к проводимой терапии, а также прогноза течения заболевания.

Цель исследования заключалась в идентификации клеточных и молекулярно-генетических факторов, связанных с развитием морфологической гетерогенности инвазивной карциномы молочной железы.

Для реализации поставленной цели в работе использован комплекс современных молекулярно-генетических технологий – конфокальная микроскопия, РНК-секвенирование, совмещенная с лазерной микродиссекцией и последующий биоинформатический анализ, иммуногистохимическое исследование, ПЦР, 3D-моделирование пространственной организации морфологических структур. Применение современных методов позволило получить соискателю объективные новые данные в отношении развития формирования морфологической гетерогенности. Работа выполнена на основе убедительного анализа,

молекулярных и морфологических исследований 700 больных с вышеуказанным заболеванием.

Соискателем впервые установлено, что морфологические структуры, присутствующие в ткани инвазивной карциномы молочной железы, обладают пространственными характеристиками, различной представленностью в них опухолевых клеток. Транскриптомный анализ вышеуказанных структур позволил выявить ключевые функциональные особенности, свойственные описанным морфологическим структурам. В частности, автором впервые показано, что в альвеолярных структурах повышена экспрессия генов-компонентов сигнальных путей, связанных с формированием лекарственной устойчивости, в этих же структурах в значительной степени присутствуют опухолевые клетки, экспрессирующие белковые молекулы, типичные для стволовых клеток.


Безусловно значимым является характеристика клеточного состава опухолевого инфильтрата в зависимости от типа морфологических структур, преобладающих в опухолевой ткани. Соискателем обнаружены и описаны различия в уровне и функциональной активности фибробластов, макрофагов. В последнем разделе работы автором изучен ответ со стороны опухоли на проводимую неоадьювантную химиотерапию, определены новые прогностические факторы в отношении благоприятного эффекта проводимого лечения. В этой связи диссертационное исследование Денисова Евгения Владимировича обладает несомненной практической значимостью, позволяя персонифицированно подходить к выбору средств противоопухолевой терапии на основе анализа различных аспектов морфологической гетерогенности опухоли.

По материалам диссертации Е.В. Денисова опубликовано 18 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, получено 2 патента на изобретение, опубликована 1 монография. Результаты работы широко были представлены на научно-практических мероприятиях.



Таким образом, содержание автореферата свидетельствует о том, что работа диссертационная работа Денисова Евгения Владимировича на тему «Внутриопухолевая морфологическая гетерогенность рака молочной железы. Клинические и молекулярно-генетические особенности» является самостоятельной научно-квалификационной работой, которая имеет существенное значение для экспериментальной и клинической онкологии и открывает возможности разработки новых маркеров и мишеней для совершенствования курации онкологических больных. Работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 года (в редакции от 11.09.2021 г. № 1539), предъявляемым к диссертациям на соискание степени доктора наук, а соискатель заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Даю свое согласие на сбор, обработку, хранение и передачу персональных данных в диссертационный совет 21.1.033.01 при ФГБУ «МИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197758, Санкт-Петербург, п.Песочный, ул. Ленинградская, д.68).

«17» октября 2022 года

Заведующая кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор  Татьяна Геннадьевна Рукша

e-mail: tatyana\_ruksha@mail.ru; телефон: +7-391-228-36-49

Подпись <u>Рукша Т. Г.</u>	
УДОСТОВЕРЯЮ: специалист отдела кадров:	
 (подпись)	 (расшифровка подписи)
17	20 22



«Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1. Сайт www.krasgmu.ru  
Электр.адрес rector@krasgmu.ru