

ОТЗЫВ

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

Феномен внутриопухолевой гетерогенности доказан, поскольку установлен факт, что опухоль состоит из клеток с разным биологическим поведением, морфологическими особенностями, по-разному отвечающими на терапию. Разностороннее изучение природы этого явления необходимо для определения точек (мишеней), воздействие на которые будет приводить к достижению противоопухолевого эффекта. Рак молочной железы лидирует по заболеваемости в мире и в РФ, и, хотя наблюдается некоторое снижение смертности в ряде благополучных стран, таких как США и нескольких стран Европы, эта острая социальная проблема пока не решена. Опухолевая гетерогенность, определяющая прогноз заболевания, является одним из перспективных объектов для изучения с целью выявить эффективные маркеры прогноза и предсказания, и обозначить новые мишени для терапии. Денисов Е.В. посвятил свою работу изучению молекулярных основ внутриопухолевой гетерогенности и характеристике вовлеченных в нее факторов, обладающих клинической значимостью. Актуальность работы трудно переоценить, поскольку полученные при выполнении диссертации результаты определяют новые подходы для разработки эффективных протоколов лечения РМЖ.

Научная новизна исследования заключается в оригинальной классификации морфологической гетерогенности, для которой доказано существенное влияние на прогноз заболевания и получены фундаментальные данные о механизмах и закономерностях ее биологической природы и взаимодействия опухоли и микроокружения. Следует особо отметить глубокий анализ влияния гетерогенности опухоли на эффект неоадьювантной химиотерапии, что позволило автору определить генетические маркеры для оценки ее ожидаемой эффективности.

Диссертационная работа Денисова Е.В. характеризуется исчерпывающим дизайном исследования в соответствии с корректно поставленными задачами и адекватным методическим обеспечением. Были получены новые достоверные данные об особенностях пространственно - структурного статуса разных типов гетерогенности опухолей молочной железы, их цитогенетической картины, фенотипа, транскрипционного профиля. Структуры представляют собой транскрипционно обособленные образования, имеющие разную биологическую активность, что обеспечивает их разный вклад в опухолевую прогрессию. В качестве важнейших последствий наличия гетерогенных структур опухоли могут рассматриваться

отдаленное метастазирование и резистентность к предоперационной химиотерапии. В ходе исследования автор получил приоритетные данные о генах, вовлеченных в формирование химиорезистентности. Важным результатом является алгоритм прогноза клинического течения заболевания на основе тестирования экспрессионного профиля опухолевых клеток.

В работе использованы современные высокотехнологичные методы, позволившие установить характер генетических нарушений: показано, что изменения не носят клональный характер, не связаны с хромосомными повреждениями. Каждая структура обладает специфическими чертами, что вероятно, является причиной разного потенциала развития каждой структуры. Например, альвеолярные и трабекулярные структуры тесно связаны с выживаемостью, в составе этих структур обнаружены стволовые и находящиеся в состоянии эпителиально-мезенхимального перехода клетки, что существенно меняет ее физиологическое состояние: приобретаются свойства, способствующие клетке сохранить жизнеспособность в кровотоке и достичь отдаленных сайтов, пригодных для метастазирования. Автору удалось выявить новый (торпедоподобный) тип опухолевой структуры, который не был охарактеризован ранее, были определены маркерные молекулы, характерные для этой структуры и пригодные для оценки прогноза заболевания.

Следует отметить широкий спектр научных мероприятий, на которых обсуждались результаты, представленные в диссертации, а также впечатляет большой список вышедших по диссертации публикаций – 18 статей по теме, индексируемых в мировых базах данных и в том числе, достоинством Q1. В целом, автором получены оригинальные данные, которые можно рассматривать в качестве основы для создания платформы по изучению факторов прогноза и предсказания эффективности химиотерапии с учетом феномена гетерогенности, для разных локализаций злокачественного процесса. В работе формулируются корректные выводы, построенные на полученных результатах, а также соответствующие полученной фактуре положения, выносимые на защиту. Практическая значимость работы очевидна, поскольку результаты позволили определить перспективные факторы, которые могут быть валидированы как маркеры прогноза клинического течения, так и маркеры предсказания эффективности лечения.

Таким образом, судя по автореферату, представленная диссертационная работа «Внутриопухолевая гетерогенность рака молочной железы. Клинические и молекулярно-генетические особенности» является законченным научным квалификационным трудом, в котором получены новые фундаментальные знания о механизмах формирования внутриопухолевой гетерогенности рака молочной железы, ее роли в метастазировании и химиорезистентности опухоли, что открывает новое направление разработки маркеров и мишеней для контроля опухолевой прогрессии.

В целом, по своей актуальности, научной новизне и практической значимости результатов, полученных на современном методологическом уровне, диссертационная работа Денисова Е.В. соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции от 11.09.2021 г. № 1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор 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 «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68).

Доктор биологических наук,
ведущий научный сотрудник

Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук»,

Рыкова Елена Юрьевна



подпись

Подпись Рыковой Е.Ю.

Заверяю:

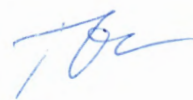
Ученый секретарь

Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук»

Кандидат биологических наук

Орлова Г.В.

24.10.2022



Адрес: 630090, Россия, г. Новосибирск, проспект Лаврентьева 10.
<http://www.bionet.nsc.ru>, Rykova.Elena.2014@bionet.nsc.ru