

## 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 не так давно заявил о себе, и стало понятно, что он может быть причиной многих неудач в курации онкологических больных: ошибок в диагностике, отсутствия ответа опухоли на терапию и развития опухолевой прогрессии (отдаленного метастазирования). В представленной работе сформулирована актуальная цель: выявить клеточные и молекулярно-генетические факторы, ассоциированные с формированием внутриопухолевой морфологической гетерогенности инвазивной карциномы молочной железы неспецифического типа и её вкладом в эффективность неoadъювантной химиотерапии и метастазирование. Изучение биологических закономерностей, присущих представителям разных типов организации клеток опухоли открывает новые перспективы идентификации маркеров и /или мишеней для регуляции прогрессии, как при воздействии на сигнальные пути опухолевых клеток, так и путем редактирования микроокружения в направлении противоопухолевой активности. Работа отличается несомненной новизной и оригинальными результатами, которые были получены с использованием высоко технологичных подходов: лазерной микродиссекции, иммуногистохимии, транскриптомного профилирования, биоинформатики и др. Экспрессионные профили позволили охарактеризовать биологические свойства разных морфологических структур, и оценить ассоциации их с метастазированием в отдаленные органы, которое по сути является главной причиной гибели пациентов со злокачественными новообразованиями. Ценной находкой можно считать выявление маркеров, связанных с прогнозом, в

дополнительной морфологической структуре, впервые описанной в этой работе как разновидность транскрипционно-обособленных популяций клеток, отличающихся друг от друга экспрессией генов эпителиального и мезенхимального фенотипов, выраженностью сигнальных путей опухолевой инвазии и наличием разного уровня опухолевых стволовых клеток. На основе этого анализа автор получил информацию о белковых молекулах, как потенциальных маркерах прогноза клинического течения.

Положения, выносимые на защиту, полностью вытекают из полученных достоверных данных, приоритет которых подтвержден патентами и статьями, опубликованными в высоко импактных журналах. Обсуждение результатов на конференциях, российских и зарубежных, также свидетельствует о высокой научной значимости проведенного исследования и четких перспектив трансляции в клинику. Различный экспрессионный портрет разных структур дает представление о многопрофильности их функционирования с точки зрения участия в прогрессии и обеспечении эффективности химиопрепаратов, как конвенциональных, так и таргетных, и позволяет идентифицировать гены, белковые продукты которых внося вклад в реализацию ответа на противоопухолевое воздействие.

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 получена совокупность новых знаний о закономерностях формирования и биологической природе внутриопухолевой гетерогенности рака молочной железы, ее роли в метастазировании и химиорезистентности опухоли, на основе которых могут быть разработаны маркеры и мишени 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 медицинских наук, профессор,  
Член-корреспондент Российской академии наук  
Научный руководитель,  
Государственный НИИ особо  
чистых биопрепаратов ФМБА России  
+7 (812) 499-1638  
a.s.simbirtsev@hpb.spb.ru



Симбирцев А.С.

28.10.2022

Государственный НИИ особо чистых биопрепаратов ФМБА России  
+7 (812) 2304900, secretary@hpb.spb.ru

*Формировано: Симбирцев А.С.  
подвержено: Д. П. В. Газукина*

