

## ОТЗЫВ

На автореферат диссертации Ибрагимовой Марины Константиновны на тему **«Изменение генетического ландшафта опухоли молочной железы в процессе неoadьювантной химиотерапии: связь с метастазированием»**, представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.12 – онкология (биологические науки).

Основной причиной низкой выживаемости пациентов со злокачественными новообразованиями различных локализаций является формирование и рост вторичных очагов опухолевого роста – гематогенных метастазов. При этом, механизмы метастазирования на сегодняшний день являются предметом изучения. Очень много «белых пятен» в метастатическом каскаде остаются без ответа, в частности, почему у одних пациентов опухоли метастазируют на различных этапах, а у других пациентов нет. Надежные маркеры, для прогноза метастазирования, в том числе и для рака молочной железы, до сих пор неизвестны.

Крайне актуальным вопросом является изучение ключевых механизмов инициации и развития гематогенного метастазирования, с точки зрения поиска новых мишеней для лекарственного воздействия, а также молекулярно-генетических особенностей, в частности, определения генетических изменений, возникающих как спонтанно, так и в результате воздействия химиопрепаратов, которые приводят к приобретению способности к метастазированию. Это актуально и в плане определения целесообразности проведения химиотерапии, чтобы не допускать стимуляции метастазирования. В свете современных представлений о механизмах канцерогенеза, которые связывают со стволовыми клетками, трансформирующимися в опухолевые стволовые клетки, и предполагается, что опухолевые стволовые клетки дают начало всем остальным клеткам опухоли. При этом важнейшим вопросом становится исследование стволовой пластичности дифференцированных опухолевых клеток, что можно определить как один из возможных ключевых механизмов приобретения опухолевыми клетками способности к метастазированию.

Диссертационная работа Ибрагимовой М.К. посвящена исследованию механизмов связи изменений CNA-генетического ландшафта (делеций и амплификаций хромосомных регионов) опухоли молочной железы в процессе неoadьювантной химиотерапии с метастазированием.

Автором определена следующая цель работы – исследование механизмов связи изменений CNA-генетического ландшафта опухоли молочной железы в процессе неoadьювантной химиотерапии с метастазированием. Для реализации данной цели автором поставлено 7 задач.

Представленная в работе проблема является актуальной, а цель и поставленные задачи были полностью выполнены. В представленной работе автором отражены

принципиально новые научные результаты, являющиеся основой для развития фундаментальных представлений о молекулярно-генетических механизмах гематогенного метастазирования. Внимание акцентировано на изучении значения стволовой пластичности опухолевых клеток как ключевого звена метастатического каскада, определяющего способность опухоли к метастазированию.

Важно отметить, что в диссертационную работу Ибрагимовой М.К. включен большой объем клинического и экспериментального материала. Используемые подходы и методы полностью соответствуют поставленной цели и задачам, в том числе корректно выбраны и применены методы статистического анализа. Полученные результаты отражены в 8 выводах. Достоверность представленных выводов сомнений не вызывает.

Проведенное в представленной работе исследование механизмов связи изменений CNA-генетического ландшафта (делеций и амплификаций хромосомных регионов) опухоли молочной железы в процессе неoadьювантной химиотерапии с метастазированием имеет высокую научную значимость, как с фундаментальной точки зрения, в виде новых приоритетных данных в области молекулярной онкологии, так и с практической стороны – полученные маркеры для оценки способности опухоли к метастазированию могут быть использованы для определения целесообразности назначения предоперационной химиотерапии и оценки ее эффективности, что в дальнейшем позволит персонализировать назначение предоперационной химиотерапии больным раком молочной железы.

Практическую значимость работы подтверждают патенты RU №2594251 (2016 г.) и RU № 2682879 (2019 г.), а также 8 баз данных об изменениях генетического ландшафта опухоли молочной железы в процессе НХТ. Нужно отметить имеющееся внедрение результатов представленного исследования в учебный план магистерской программы «Трансляционные химические и биомедицинские технологии» НИ ТГУ по курсу «Молекулярная онкология».

Основные результаты, положения и выводы диссертации широко представлены автором на научных конференциях и симпозиумах российского и зарубежного уровня, отражены в научных публикациях - 72 печатные работы (из них 18 статей опубликовано в ведущих рецензируемых научных российских журналах, включенных в Перечень изданий, рекомендованных ВАК, в том числе 12 статей в зарубежных журналах, 6 из которых уровня Q1).

Важным является наличие поддержки данного исследования грантами в рамках фондов РФФИ и РНФ, что указывает на высокий научный уровень, социальную значимость работы и внешнее рецензирование работы на этапах планирования и отчетов.

Принципиальных замечаний нет.



Диссертационная работа Ибрагимовой М.К. является законченным научным исследованием, в котором содержится решение актуальной задачи в области фундаментальной и клинической онкологии – проведена оценка влияния делеций и амплификаций ряда хромосомных регионов на метастазирование рака молочной железы и идентифицированы принципиально новые маркеры прогноза метастазирования и определения целесообразности назначения предоперационной химиотерапии. Диссертация Ибрагимовой М.К. «Изменение генетического ландшафта опухоли молочной железы в процессе неoadъювантной химиотерапии: связь с метастазированием» полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 824 от 24.09.2013 года (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 года № 335, от 02.08.2016 года № 748 с изменениями от 01.10.2018 г, №1168), представляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 14.01.12 – онкология.

24 мая 2012

Согласен на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных.

Зав. лабораторией патогеномики и транскриптомики  
Федерального государственного бюджетного  
научного учреждения «Научно-исследовательский  
институт общей патологии и патофизиологии»  
(ФГБНУ «НИИОПП»), д.б.н., профессор



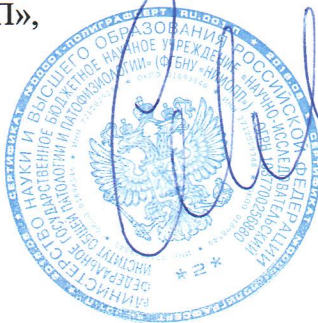
Э.А. Брага

Адрес организации: 125315, Москва, ул. Балтийская, д.8.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» (ФГБНУ «НИИОПП»).

Е-mail общий: [niiopp@mail.ru](mailto:niiopp@mail.ru) <http://opp.niiopp.ru/>

Подпись проф. Браги Э.А. ЗАВЕРЯЮ  
Директор ФГБНУ «НИИОПП»,  
д.м.н., проф., чл.-корр. РАН



Морозов С.Г.