

## 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

Диссертационная работа Евгения Владимировича Денисова является масштабным, проведенным на большой выборке из 700 опухолевых образцов, исследованием внутриопухолевой морфологической гетерогенности инвазивной карциномы молочной железы неспецифического типа. Целью работы являлось выявление клеточных и молекулярно-генетических факторов, ассоциированных с формированием гетерогенности в опухолях молочной железы неспецифического типа, и выявление связи между различными типами морфологических структур и чувствительностью опухоли к неoadьювантной химиотерапии (НАХТ), развитием химиорезистентности и метастазированием. С использованием лазерной микродиссекции были выделены различные типы морфологических структур, после чего были проведены сравнительные исследования, которые включали микроматричную сравнительную геномную гибридизацию, полнотранскриптомный анализ на основе микроматриц, иммунофлуоресцентную конфокальную микроскопию, биоинформатический анализ данных. Данные полнотранскриптомного анализа использовали для сравнительной характеристики различных морфологических структур по экспрессии эпителиальных и мезенхимальных генов, участников сигнальных путей, вовлеченных в лекарственную устойчивость. Проведено цитогенетическое профилирование различных морфологических структур и показано, что внутриопухолевая морфологическая гетерогенность инвазивной карциномы молочной железы неспецифического типа не связана с хромосомными aberrациями. С помощью иммунофлуоресцентного окрашивания, конфокальной микроскопии и 3D моделирования реконструирована пространственная организация морфологических структур. По результатам иммунофлуоресцентного окрашивания проанализировано наличие в различных морфологических структурах CD44<sup>+</sup>CD24<sup>-</sup> опухолевых стволовых клеток, представленность M1 и M2 макрофагов, а также фибробластов, различающихся по экспрессии гладкомышечного актина.

Показано, что различные морфологические структуры представляют собой популяции клеток, различающихся по экспрессии генов эпителиального и мезенхимального фенотипов, по клеточному составу микроокружения, что может быть важным регулирующим фактором,

определяющим направление и скорость опухолевой прогрессии. Выявлена ассоциация между метастазированием инвазивной карциномы молочной железы неспецифического типа и внутриопухолевой морфологической гетерогенностью, в том числе у больных, получавших НАХТ. Показано также, что определенные морфологические структуры ассоциированы с чувствительностью к неoadъювантной химиотерапии. Кроме того, автором описан новый вариант морфологических структур инвазивной карциномы молочной железы неспецифического типа – торпедоподобные структуры. По данным автора, торпедоподобные структуры, клетки которых экспрессируют гены *KIF14* и *MIEAP*, а лидерные клетки утратили экспрессию *EZR*, могут рассматриваться как структуры коллективной инвазии и их присутствие в опухолевой ткани может отражать высокий риск гематогенного метастазирования.

На основании полученных результатов Е.В. Денисовым предложены практические рекомендации по использованию в клинической практике показателей оценки внутриопухолевой морфологической гетерогенности и определения ассоциированных маркеров с целью предсказания риска прогрессии рака молочной железы и эффективности химиотерапии. Автором также предложена целая программа дальнейшего научного развития этого направления, которая представляет отдельный интерес.

В целом докторская диссертация Е.В. Денисова представляет собой объемное, интересное исследование, имеющее большое теоретическое и практическое значение. Практически данное исследование может позволить создать платформу для разработки новых критериев предсказания эффективности химиотерапии, оценки риска прогрессирования РМЖ и поиска новых терапевтических мишеней. Выводы работы полностью соответствуют полученным данным.

По материалам диссертации опубликованы 63 работы, в том числе 18 статей в журналах, рекомендованных Перечнем ВАК РФ. Имеется 2 патента РФ на изобретение, 1 свидетельство о регистрации базы данных.

Автореферат диссертации, в целом, отражает все этапы исследования и дает полное представление о проделанной работе, четко и логично структурирован, хорошо проиллюстрирован. Принципиальных замечаний по автореферату не имеется.

Анализ автореферата диссертации позволяет сделать вывод о том, что диссертационная работа «Внутриопухолевая морфологическая гетерогенность рака молочной железы. Клинические и молекулярно-генетические особенности» является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, открывающей новое научное направление. Диссертация соответствует требованиям пп 9-14 "Положения о порядке присуждения ученых степеней", утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24



сентября 2013г. № 842 (в редакции с изменениями, утвержденными Постановлениями Правительства РФ от 21 апреля 2016г. № 335, от 20.03.2021г. № 426 и от 11.09.2021г. № 1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Денисов Евгений Владимирович, заслуживает присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальности 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия.

17.11.2022

Д.б.н., заведующая лабораторией механизмов канцерогенеза  
НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»  
Министерства здравоохранения РФ,

Глушанкова Наталия Александровна

Подпись Н.А. Глушанковой заверяю:

Ученый секретарь НИИ канцерогенеза  
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»  
Минздрава России, к.б.н.



Гудкова  
Владимировна  
Маргарита

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»  
Минздрава России  
115478, г. Москва, Каширское шоссе 24,  
тел.: +7 (499) 324-24-24, e-mail: info@ronc.ru