

**УТВЕРЖДАЮ**

Директор Томского НИМЦ  
член-корр. РАН



В.А. Степанов

«11» февраля 2022 г.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

**Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской  
академии наук»**

### **Научно-исследовательский институт онкологии**

Диссертация Денисова Евгения Владимировича «Внутриопухолевая морфологическая гетерогенность рака молочной железы. Клинические и молекулярно-генетические особенности» выполнена в лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии и отделении общей и молекулярной патологии научно-исследовательского института онкологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

В 2007 г. Денисов Е.В. окончил магистратуру Томского государственного университета по направлению «Биология». С 2007 по 2010 гг. обучался в аспирантуре по специальности «генетика» в Томском государственном университете. В 2010 г. защитил диссертацию «Мутационная изменчивость гена TP53 при раке молочной железы» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 – генетика в диссертационном совете НИИ медицинской генетики СО РАМН. В 2015 г. утвердил тему докторской диссертации «Внутриопухолевая морфологическая гетерогенность рака молочной железы. Клинические и молекулярно-генетические особенности» в НИИ онкологии Томского НИМЦ.

В период подготовки докторской диссертации соискатель Денисов Евгений Владимирович работал в НИИ онкологии Томского НИМЦ РАН в лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии в должности старшего научного сотрудника.

Научные консультанты:

- Чердынцева Надежда Викторовна, доктор биологических наук, член-корр. РАН, НИИ онкологии Томского НИМЦ РАН, лаборатория молекулярной онкологии и иммунологии, заведующий
- Перельмутер Владимир Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, НИИ онкологии Томского НИМЦ РАН, отделение общей и молекулярной патологии, главный научный сотрудник.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

В диссертационной работе Денисова Е.В., автором решена актуальная научная проблема изучения клеточных и молекулярно-генетических факторов, ассоциированных с формированием внутриопухолевой морфологической гетерогенности инвазивной карциномы молочной железы неспецифического типа и её вкладом в эффективность неoadъювантной

химиотерапии и метастазирование. Для решения этой проблемы оценена пространственная организация, цитогенетический и транскрипционный профиль тубулярных, альвеолярных, солидных, трабекулярных структур и дискретных групп опухолевых клеток, составляющих внутриопухолевую морфологическую гетерогенность рака молочной железы, особенности их микроокружения и наличие в них опухолевых стволовых клеток с помощью сравнительной геномной гибридизации, микроматричного экспрессионного анализа и РНК секвенирования, совмещенных с лазерной микродиссекцией, и методов иммунофлюоресцентного окрашивания и конфокальной микроскопии.

В работе показано, что различные морфологические структуры являются пространственными формированиями со специфической формой и количеством опухолевых клеток.

В работе показано, что формирование различных морфологических структур не связано с хромосомными нарушениями, но ассоциировано со стволовостью. CD44+CD24- опухолевые стволовые клетки преобладают в многоклеточных морфологических структурах, главным образом в альвеолярных структурах, и практически отсутствуют в дискретных группах опухолевых клеток.

Различные морфологические структуры представляют собой транскрипционно-обособленные популяции опухолевых клеток, отличающиеся друг от друга экспрессией генов эпителиального и мезенхимального фенотипов и выраженностью сигнальных путей клеточной миграции и инвазии. Мезенхимальные и инвазивные характеристики в наибольшей степени характерны для трабекулярных и дискретных групп опухолевых клеток.

Различные морфологические структуры рака молочной железы характеризуются специфическим микроокружением. Опухоль-ассоциированные макрофаги и фибробласты чаще встречаются вблизи солидных структур и дискретных групп опухолевых клеток.

Внутриопухолевая морфологическая гетерогенность ассоциирована с эффективностью неоадьювантной химиотерапии больных раком молочной железы. Альвеолярные, трабекулярные структуры и дискретные группы опухолевых клеток чаще обнаруживаются в опухолевой ткани при отсутствии ответа на НАХТ, чем при его наличии. При этом данная закономерность наблюдается только у больных с сохранённой репродуктивной функцией.

Внутриопухолевая морфологическая гетерогенность ассоциирована с частотой метастазирования рака молочной железы. У больных с альвеолярными структурами и отсутствием ответа на неоадьювантную химиотерапию, а также у больных с трабекулярными структурами и ответом на химиолечение чаще обнаруживаются гематогенные метастазы. Более низкие показатели безметастатической выживаемости характерны для больных с альвеолярными и трабекулярными структурами.

Описан новый вариант инфильтративного компонента инвазивной карциномы молочной железы неспецифического типа, представленный торпедоподобными структурами. Для пациентов с позитивной экспрессией KIF14 и MIEAP и отсутствием экспрессии EZR на концах торпедоподобных структур характерна высокая частота гематогенных метастазов и низкие показатели безметастатической выживаемости.

По теме диссертации опубликовано 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.

Диссертационная работа Денисова Евгения Владимировича на тему

«Внутриопухолевая морфологическая гетерогенность рака молочной железы. Клинические и молекулярно-генетические особенности» является законченной научно-исследовательской работой и соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» Постановления Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в ред. Постановления Правительства РФ №426 от 20.03.2021 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук.

Диссертация «Внутриопухолевая морфологическая гетерогенность рака молочной железы. Клинические и молекулярно-генетические особенности» Денисова Е.В. рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.1.6 – онкология, лучевая терапия.

Заключение принято на заседании научно-экспертного совета НИИ онкологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». Присутствовало на заседании 36 человек. Из них 21 чел. – члены научно-экспертного совета. Результаты голосования: «за» - 21 чел., «против» - 0 чел., «воздержалось» - 0 чел., протокол № 2 от 11 февраля 2022 г.

Председатель научно-экспертного совета,  
д.м.н., профессор,  
заслуженный деятель науки РФ

Коломиец Лариса Александровна

«Подпись Коломиец Л.А. удостоверяю»

Заместитель директора  
по научной работе Томского НИМЦ  
д.б.н., профессор РАН



Лебедев И.Н.