

ОТЗЫВ

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

В настоящее время, установлено, что метастазирование представляет собой сложный и многостадийный процесс, механизмы которого до сегодняшнего времени остаются недостаточно изученными. В частности, показано, что молекулярные механизмы метастазирования связаны с генетическими изменениями, возникающими, в том числе, и под влиянием химиотерапии. Таким образом, на сегодняшний день приоритетным направлением исследований в области онкологии является поиск и детальная характеристика тех генетических нарушений, для которых показана клиническая значимость и влияние на исход заболевания.

Представленная диссертационная работа Ибрагимовой М.К. посвящена идентификации генетических изменений - делеций и амплификаций хромосомных регионов - возникающих в опухоли пациентов с диагнозом рак молочной железы (РМЖ) под действием неоадьювантной химиотерапии (НХТ), и их ассоциации с гематогенным метастазированием, с включением экспериментального подтверждения полученных результатов. В диссертационной работе показано важное значение генетических особенностей опухоли, которые оказывают влияние на процессы гематогенного метастазирования. Несомненной научной новизной представленной работы является то, что впервые был проведен анализ изменений CNA, возникающих в опухоли под действием НХТ, что позволило автору из огромного объема полученных данных, посредством биоинформатического анализа, выделить хромосомные регионы, которые появлялись непосредственно в процессе предоперационного лечения и были связаны с развитием гематогенных метастазов: 3q (26.31-27.1), 5p (15.33-15.2), 6p (25.2-24.2; 21.2-12.2), 7q (11.1-36.3), 8q (11.21-24.3), 9p (24.2-21.2), 10p (15.3-11.1), 10q (21.3-22.2; 25.1-25.2), 12p (13.33-11.22) 13q (12.3-34), 16p (13.3-11.2), 18q (11.1-23) 19p (13.3-12). Также диссертантом получены приоритетные данные об идентификации генов, вовлеченных в формирование фенотипа стволовости, и локализованных в регионах амплификации, которые, в свою очередь, определяют направления для дальнейших исследований. Теоретическая значимость работы определяется пониманием существенного вклада генетических нарушений, в частности, амплификации хромосомных регионов, в реализацию отдаленного метастазирования. Более того, по результатам работы автором сформулирована гипотеза о роли стволовой пластичности дифференцированных опухолевых клеток в приобретении способности к метастазированию и значении амплификаций генов стволовости для индукции процесса дедифференцировки. Следует особо отметить, что весомым преимуществом работы является валидация *in vivo* и *in vitro* полученных в ходе исследования данных, результаты которой подтверждают связь гиперэкспрессии генов стволовости с отдаленным метастазированием и свидетельствуют о возможности формирования опухолевыми клетками метастазов, при наличии в их геноме амплификаций локусов исследуемых генов.

Несмотря на то, что работа содержит в себе крупную фундаментальную составляющую, автором не была исключена возможность применения полученных результатов в клинической практике. Так полученные результаты открывают новые возможности изучения обоснованного выбора генов стволовости в качестве мишеней для их ингибирования и создания новых лекарственных средств, которые в дальнейшем могут быть использованы для

персонализированного назначения у больных раком молочной железы, а также обосновывает новые показания для целесообразности назначения предоперационной химиотерапии.

Несомненным достоинством работы является то, что результаты исследования широко представлены в российской и зарубежной печати (опубликовано 18 статей) и успешно внедрены в учебный план автономной магистерской программы «Трансляционные химические и биомедицинские технологии» Томского государственного университета по курсу «Молекулярная онкология». Более того, по материалам диссертации зарегистрированы 2 патента RU № 2682879 и RU №2594251 и 8 баз данных (свидетельства о государственной регистрации базы данных № 2020620652, 2020620411, 2019620995, 2019620731, 2019620470, 2019620414, 2019620413, 2018620706). Результаты работы представлены и обсуждены автором на 30 конференциях различного уровня в период с 2015 по 2020 гг.

Выводы соответствуют задачам работы, основаны на фактических данных.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

Таким образом, диссертационная работа 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.

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

Руководитель отдела лабораторной генетики
Федеральное государственное бюджетное
учреждение «Национальный медицинский
исследовательский Центр колопроктологии
имени А.Н. Рыжих»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации, д.м.н.

А.С. Цуканов

27.05.2021

Адрес организации:

123423, г. Москва, ул. Саляма Адиля д. 2

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский Центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации (НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих),
info@gnck.ru, <http://new.gnck.ru/>

Подпись заверяю, специалист
по учету кадров

