

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Епишкиной Анны Алексеевны

«Поиск эффективных механизмов контроля EGFR-опосредованного канцерогенеза», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. Патологическая анатомия, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Тема диссертации Епишкиной А.А. «Поиск эффективных механизмов контроля EGFR-опосредованного канцерогенеза» является актуальной и современной. Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) – один из ключевых драйверов развития и прогрессирования опухоли. Известно, что тирозинкиназа EGFR модулирует рост и дифференцировку эпителиальных клеток посредством фосфорилирования внутриклеточных субстратов. Изменения EGFR (гиперэкспрессия или соматические мутации, активирующие киназу) часто встречаются при злокачественных новообразованиях. Гиперэкспрессия EGFR связана с увеличением выживаемости опухолевых клеток, метастазированием, инвазией, резистентностью к химиотерапии и плохим прогнозом.

В своей диссертационной работе Епишкина А.А. установила цитотоксический потенциал соединения дигидроакридина ЛХТ-17-19 в культурах опухолевых клеток рака желудка AGS, Hs746T и MKN1, экспрессирующих киназу EGFR дикого типа, а также определила степень подавления веществом активной – фосфорилированной формы – киназного драйвера. В созданной Епишкиной А.А. инновационной органоидной трансляционной модели EGFR-экспрессирующего рака молочной железы показано, что *ex vivo* транслокация опухолевых клеток гормонально-зависимого EGFR-экспрессирующего рака молочной железы сопровождается инверсией экспрессии эстрогенных рецепторов, протекает по пути повышения злокачественности фенотипа опухоли без потери активности внутриклеточного драйверного киназного механизма, что, тем не менее не

снижает чувствительности клеток формирующейся трехмерной опухолевой культуры к молекулярно-направленному циторедуктивному действию производного дигидроакридона ЛХТ-17-19.

Епишкиной А.А. удалось в организме гуманизированных иммунодефицитных мышей воспроизвести ксенографтный EGFR-экспрессирующий немелкоклеточный рак легкого, несущий мутацию драйверного гена, соответствующий по иммунофенотипу и патоморфологии исходной опухолевой ткани. В ходе эксперимента было установлено, что в результате перевивки образца EGFR-экспрессирующего немелкоклеточного рака легкого формируется патологоанатомически и иммунофенотипически эквивалентный исходному ксенографт опухоли в организме иммунодефицитных мышей, курсовое воздействие на который соединением ЛХТ-17-19 приводит к торможению роста и метастазирования опухоли.

По теме диссертационного исследования автором было опубликовано 13 научных работ, в том числе 5 научных статей в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России, 4 статьи – в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, 1 - иные публикации по результатам исследования, 3 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Достоверность полученных результатов исследований не вызывает сомнений, что подтверждается достаточным объемом выборки и использованием современных методов статической обработки данных. Автором были решены все поставленные в диссертационном исследовании задачи. Практические рекомендации полностью соответствуют содержанию работы. Принципиальных замечаний по диссертационному исследованию нет. По своему объему, актуальности, научно-практическому значению работа полностью соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова

Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Епишкина Анна Алексеевна, заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям 3.3.2. Патологическая анатомия, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Доктор медицинский наук, профессор кафедры патологической анатомии и клинической патологии с курсом судебно-медицинской экспертизы, Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России

Елена Алексеевна Дубова

Подпись д.м.н. Е.А. Дубовой «заверяю»:

Ученый секретарь

Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России
кандидат медицинских наук

Инна Сергеевна Махнёва

05.12.2023г.

Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России
(123098, г. Москва, ул. Живописная, д.46),
dubovaea@gmail.com
+7 (916) 932-37-78