МИНЗДРАВ РОССИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России)

Воровского ул., 64, Челябинск, Россия, 454141
тел.: (351) 240-20-20
e-mail: kanc@susmu.su, www.susmu.su
ОКПО 01965538, ОГРН 1027403890865,
ИНН 7453042876/КПП 745301001

УТВЕРЖДАЮ

Ректор

_____О.С. Абрамовских

_____ 2026

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертации Ковалева Олега Игоревича «Особенности экспрессии молекулярных шаперонов при серозных опухолях яичников: связь с клеточным и белковым составом асцитической жидкости», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.2. Патологическая анатомия, 1.5.4. Биохимия

Актуальность темы исследования

Рак яичников по-прежнему остается одной из наиболее сложных и клинически значимых проблем современной онкологии, характеризуясь поздней диагностикой, ограниченными возможностями эффективной терапии и высокой летальностью. Несмотря на относительно невысокую распространенность в структуре онкологической заболеваемости, данная патология стабильно занимает лидирующие позиции по уровню смертности среди опухолей женской репродуктивной системы, что определяет ее высокую медицинскую и социальную значимость.

Серозные опухоли яичников, составляющие большинство эпителиальных новообразований этих органов, отличаются значительной биологической агрессивностью, склонностью к ранней диссеминации и формированию опухолевого асцита, который рассматривается как активный компонент микроокружения новообразования. Современные представления о патогенезе заболевания подчеркивают важную роль межклеточных взаимодействий, клеточной гетерогенности и фенотипической пластичности опухолевых клеток, включая процессы эпителиально-мезенхимального перехода и формирование стволоподобных клеточных популяций.

В последние годы особое внимание уделяется молекулярным шаперонам, в частности, белкам теплового шока Hsp27 и Hsp90, которые, как известно, участвуют в регуляции ключевых процессов опухолевого роста, включая пролиферацию, апоптоз, ангиогенез и формирование лекарственной устойчивости. Однако большинство исследований посвящено изолированной оценке экспрессии указанных белков в опухолевой ткани, тогда как их роль в контексте взаимодействия с компонентами опухолевого микроокружения, в том числе асцитической жидкости и содержащихся в ней клеточных популяций, остается недостаточно изученной.

Особый научный интерес представляет комплексное изучение взаимосвязи между тканевой экспрессией молекулярных шаперонов, их внеклеточными формами и фенотипическим составом опухолевых клеток в асците. Отсутствие интегративных исследований, объединяющих морфологические, иммуногистохимические, цитометрические и биохимические подходы, определяет существующий пробел в понимании механизмов прогрессии серозных опухолей яичников.

В связи с этим диссертационная работа Ковалева О.И., посвященная изучению особенностей экспрессии Hsp27 и Hsp90 в паренхиматозном и стромальном компартментах серозных новообразований яичников, а также их взаимосвязи с клеточным и белковым составом асцитической жидкости, является актуальной, своевременной и имеет существенное значение для развития современной патологической анатомии, онкологии и биохимии.

Связь работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планами научно-исследовательских работ Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». Представленная работа полностью соответствует научным специальностям 3.3.2. Патологическая анатомия, 1.5.4. Биохимия, и профилю - медицинские науки.

Новизна исследования и полученных автором результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Представленная диссертационная работа обладает несомненной научной новизной и вносит значимый вклад в развитие патологической анатомии и биохимии, что обусловлено междисциплинарным характером выполненного исследования.

Автором проведен комплексный клинико-морфологический анализ экспрессии молекулярных шаперонов Hsp27 и Hsp90 в паренхиматозном и стромальном компонентах серозных карцином и пограничных опухолей яичников с учетом степени злокачественности и распространенности опухолевого процесса. Исследование отличается интеграцией современных морфологических подходов с биохимическими методами оценки белковых маркеров, что обеспечивает более глубокое понимание механизмов опухолевой прогрессии.

Проведенным исследованием впервые показано, что экспрессия Hsp27 достоверно преобладает над экспрессией Hsp90 как в элементах паренхимы, так и стромы новообразования, при этом уровень Hsp27 увеличивается по мере прогрессирования заболевания и сопровождается изменением внутриклеточной локализации, включая ядерную экспрессию, что отражает нарастание злокачественного потенциала опухоли. Данный результат имеет как морфологическое, так и биохимическое значение, отражая особенности функционирования шаперонных белков в условиях опухолевого роста.

Существенным элементом научной новизны является комплексная характеристика клеточного состава асцитической жидкости с использованием методов проточной цитометрии и иммуноферментного анализа. При этом идентифицированы различные популяции опухолевых элементов, включая EpCAM-позитивные клетки со свойствами стволовости, гибридные формы ($EpCAM^{+}CD45^{+}$), а также клетки с признаками эпителиально-мезенхимального перехода, которые, по данным автора, превалируют при серозных карциномах.

Принципиально новым является сопоставление тканевой экспрессии шаперонов с биохимическими показателями – концентрацией внеклеточного Hsp27 в асцитической жидкости, которую определяли методом ИФА. Показано, что уровень Hsp27 в асцитической жидкости статистически значимо повышен при серозных карциномах и положительно ассоциирован с

численностью опухолевых клеток, обладающих агрессивными фенотипическими характеристиками.

Особую научную ценность представляет установление взаимосвязи между морфологическими параметрами опухоли, клеточным составом асцитической жидкости и биохимическими характеристиками внеклеточной среды, что позволяет рассматривать Hsp27 как интегративный маркер, отражающий внутритканевые и системные аспекты опухолевого процесса.

Таким образом, полученные автором результаты значимо расширяют существующие представления о роли молекулярных шаперонов в патогенезе серозных опухолей яичников и формируют научную основу для дальнейшего развития междисциплинарных исследований на стыке патологической анатомии и биохимии.

Значимость результатов для медицинской науки и клинической практики

Диссертационная работа Ковалева О.И. имеет существенное значение для медицинской науки и клинической практики, поскольку направлена на углубление представлений о молекулярных механизмах прогрессии серозных опухолей яичников и поиск новых диагностических и прогностических маркеров.

С научной точки зрения полученные результаты расширяют представления о роли молекулярных шаперонов Hsp27 и Hsp90 в формировании злокачественного фенотипа опухоли и их участии во взаимодействии с компонентами опухолевого микроокружения, включая асцитическую жидкость и содержащиеся в ней клеточные популяции. Установленные взаимосвязи между тканевой экспрессией шаперонов, уровнем внеклеточного Hsp27 и фенотипическим составом опухолевых клеток отражают как морфологические, так и биохимические аспекты опухолевой прогрессии.

Практическая значимость исследования заключается в возможности использования экспрессии Hsp27 и Hsp90 для уточнения морфологической характеристики и оценки степени злокачественности серозных опухолей яичников. Определение концентрации Hsp27 в асцитической жидкости может рассматриваться как дополнительный диагностический и прогностический биохимический критерий.

Полученные данные о клеточном составе асцитической жидкости имеют перспективу применения при разработке персонализированных подходов к диагностике и мониторингу эффективности терапии.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Полученные автором результаты, касающиеся роли молекулярных шаперонов Hsp27 и Hsp90 при серозных опухолях яичников, имеют как теоретическое, так и практическое значение.

Результаты исследования могут быть использованы в практике патологоанатомических отделений и онкологических учреждений при гистологической и иммуногистохимической оценке опухолевого процесса с целью уточнения степени злокачественности и прогностической характеристики заболевания.

Определение концентрации Hsp27 в асцитической жидкости и анализ клеточного состава асцита могут быть рекомендованы для дальнейшего изучения в рамках разработки дополнительных диагностических и прогностических критериев при серозных опухолях яичников.

Материалы диссертационной работы могут быть использованы в образовательном процессе медицинских ВУЗов при преподавании дисциплин «Патологическая анатомия» и «Биохимия», а также в системе последипломного образования врачей.

Степень обоснованности и достоверности использованных методов, а также полученных результатов и положений диссертации

Достоверность и обоснованность результатов диссертационного исследования Ковалева О.И. не вызывают сомнений, поскольку обеспечены рационально выстроенным дизайном работы, адекватно сформулированными целью и задачами, а также применением комплекса современных методов исследования.

Работа выполнена на достаточном объеме клинического материала с формированием сопоставимых групп пациенток с серозными карциномами и пограничными опухолями яичников, что позволило провести корректный сравнительный анализ и выявить статистически значимые различия между изучаемыми параметрами.

В работе использован широкий спектр взаимодополняющих методов, включающих классическое гистологическое исследование, иммуногистохимическое определение экспрессии Hsp27 и Hsp90 с применением автоматизированной системы окрашивания, цифровой морфометрический анализ с использованием программного обеспечения QuPath, многоцветную проточную цитометрию для оценки клеточного состава асцитической жидкости, а также иммуноферментный анализ для определения концентрации внеклеточного Hsp27. Всё это позволяет оценить методический уровень исследования как высокий.

Принципиально важным является то, что в работе реализован междисциплинарный подход, сочетающий методы патологической анатомии и биохимии, что позволило не только оценить тканевую экспрессию молекулярных маркеров, но и проанализировать их внеклеточные формы и связь с клеточными популяциями опухолевого микроокружения.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием современных непараметрических методов анализа, адекватных характеру распределения данных. Представление результатов в виде медиан и интерквартильных размахов, а также использование критериев межгруппового сравнения и корреляционного анализа свидетельствуют о корректности статистического подхода и обеспечивают достоверность полученных выводов.

Полученные автором результаты логично вытекают из проведенных исследований, согласуются с данными современной литературы и сопровождаются достаточной иллюстративной базой, включающей таблицы и рисунки, что облегчает их восприятие и интерпретацию.

Таким образом, совокупность примененных методических подходов, объем исследуемого материала и корректность статистической обработки позволяют считать полученные результаты достоверными, а сформулированные выводы – обоснованными.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению

Диссертация Ковалева О.И. изложена на 186 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, главы собственных результатов с их обсуждением, заключения, выводов и практических

рекомендаций.

В литературном обзоре, включающем значительное количество современных зарубежных источников, автором представлено актуальное состояние проблемы с обоснованием необходимости проведения собственного исследования. Список литературы включает 290 источников, из которых 281 в зарубежных изданиях. Диссертация иллюстрирована 7 таблицами и 38 рисунками, отличающимися наглядностью и способствующими лучшему восприятию представленного материала.

Работа изложена грамотным научным языком, стиль изложения последовательный и доказательный. Принципы организации исследования, характеристика применяемых гистологических, иммуногистохимических, цитометрических и биохимических методов представлены в полном объеме. Раздел, посвященный собственным результатам, содержит детальный анализ полученных данных и сопровождается их сопоставлением с данными современной литературы.

Выводы и практические рекомендации обоснованы, логично вытекают из содержания диссертации и отражают основные результаты проведенного исследования.

Таким образом, диссертация Ковалева О.И. представляет собой завершенное научное исследование. Принципиальных замечаний по существу и оформлению диссертационной работы нет. Вместе с тем следует отметить, что в диссертации недостаточно представлены и обсуждены значительные отечественные достижения по изучаемой проблеме: из 290 приведенных литературных источников лишь 9 российских.

В порядке дискуссии целесообразно обсудить следующие моменты.

1. Сведения о коморбидной патологии пациентов, средний возраст которых составил 53,4 ± 8,1 года, остались за рамками работы. Имелись ли у лиц, вошедших в группы сравнения, коморбидные заболевания локального и системного характера, непоименованные в критериях исключения, которые могли бы повлиять на течение основного заболевания и интерпретацию результатов исследования?

2. Каковы возможные механизмы более выраженной экспрессии Hsp27 при высокой степени злокачественности рака яичников?

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации логично структурирован, оформлен в соответствии с требованиями п. 25 Положения о присуждении ученых степеней, содержит аналитическое изложение наиболее важных результатов работы с использованием рисунков, таблиц и списка публикаций по теме диссертации. Все разделы автореферата соответствуют материалам диссертации, ее основным положениям и выводам.

Публикация основных результатов диссертации в научной печати

Основные положения диссертационного исследования Ковалева О.И. опубликованы в 9 научных работах, из них 4 статьи опубликованы в рецензируемых научных изданиях, включенных в перечень журналов, рекомендованных ВАК Российской Федерации для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней. При этом 3 статьи опубликованы в журналах, индексируемых в международных реферативных базах данных и системах цитирования. Соискателем получен 1 патент на изобретение РФ. Публикации в полной мере отражают содержание диссертационной работы, ее основные положения, выводы и практические рекомендации.

Заключение

Диссертационная работа Ковалева Олега Игоревича на тему «Особенности экспрессии молекулярных шаперонов при серозных опухолях яичников: связь с клеточным и белковым составом асцитической жидкости», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.2. Патологическая анатомия и 1.5.4. Биохимия (медицинские науки), является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научная задача по изучению особенностей экспрессии молекулярных шаперонов Hsp27 и Hsp90, а также их взаимосвязи с клеточным и белковым составом асцитической жидкости и клинико-морфологическими параметрами серозных опухолей яичников.

Диссертационное исследование Ковалева О.И. по актуальности, практической значимости, научной новизне, полноте изложения, достоверности результатов и обоснованности выводов соответствует требованиям пункта 9 Положения «О порядке присуждения ученых

степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 №842 (в редакции от 25.01.2024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.2. Патологическая анатомия и 1.5.4. Биохимия.

Диссертация Ковалева Олега Игоревича на тему «Особенности экспрессии молекулярных шаперонов при серозных опухолях яичников: связь с клеточным и белковым составом асцитической жидкости» и отзыв на диссертационную работу обсуждены на совместном заседании кафедры патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В.Л. Коваленко и кафедры биохимии имени Р.И. Лифшица ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России « 17 » апреля 2026 г., протокол № 9.

Заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В.Л. Коваленко ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации Е.Л. Казачков

Заведующий кафедрой биохимии имени Р.И. Лифшица ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, д.м.н., доцент А.И. Синицкий

Подпись д.м.н., профессора Казачкова Е.Л. и д.м.н., доцента Синицкого А.И. заверяю

Ученый секретарь доктор исторических наук, доцент М.В. Егорова

« 20 » апреля 2026 года

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 45441, Российская Федерация, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. Тел.: (351) 240-20-20. Факс (351) 232-74-82. web-сайт: www.susmu.su, e-mail: kanc@susmu.su