

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Асатуровой Александры Вячеславовны на диссертационную работу 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 выполненной работы

Диссертационная работа Ковалева О.И. посвящена одной из актуальных и сложных проблем современной онкогинекологии и патологической анатомии – изучению молекулярных механизмов прогрессии серозных опухолей яичников с позиций интеграции тканевых и жидкостных компонентов опухолевого процесса.

Рак яичников остается одной из наиболее агрессивных форм злокачественных новообразований женской репродуктивной системы, характеризующейся поздней диагностикой, высокой частотой диссеминации и формированием злокачественного асцита, играющего важную роль в опухолевой прогрессии.

Особое значение в последние годы придается изучению опухолевого микроокружения и асцитической жидкости как динамического компонента опухолевой системы, включающего разнообразные популяции опухолевых клеток и растворимые факторы, определяющие поведение опухоли.

В этом контексте молекулярные шапероны Hsp27 и Hsp90 представляют значительный интерес как регуляторы ключевых клеточных процессов, включая апоптоз, стресс-ответ, миграцию, ангиогенез и формирование лекарственной устойчивости. Однако их роль в формировании клеточного состава асцитической жидкости и взаимосвязь с тканевой экспрессией изучены недостаточно.

Таким образом, представленная работа направлена на решение важной научной задачи и обладает высокой актуальностью.

### Научная новизна исследования

Диссертационное исследование Ковалева О.И. характеризуется высокой степенью научной новизны.

Впервые проведен комплексный анализ экспрессии молекулярных шаперонов Hsp27 и Hsp90 в опухолевых и стромальных клетках серозных опухолей яичников с учетом их внутриклеточной локализации.

Показано, что Hsp27 характеризуется более выраженной экспрессией по сравнению с Hsp90, при этом по мере прогрессирования опухолевого процесса отмечается увеличение доли ядерной локализации данного белка, что отражает его участие в регуляции злокачественного фенотипа.

Особое значение имеет проведенный анализ асцитической жидкости, в рамках которого впервые выполнена детальная фенотипизация опухолевых клеток, включая популяции с признаками стволовости, эпителиально-мезенхимального перехода и гибридные формы.

Установлена достоверная взаимосвязь между клеточным составом асцита и уровнем внеклеточного Hsp27, а также показана связь между тканевой экспрессией шаперонов и их внеклеточным уровнем, что позволяет рассматривать систему Hsp как интегративный показатель опухолевой прогрессии.

## **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе Ковалева О.И., являются обоснованными, логически выверенными и достоверными.

Достоверность полученных результатов обеспечена комплексным характером исследования, включающим сопоставление морфологических, иммуногистохимических, биохимических и цитометрических данных, что позволило всесторонне охарактеризовать как тканевые, так и жидкостные компоненты опухолевого процесса. Используемый дизайн исследования является продуманным и адекватным поставленным цели и задачам.

Клинический материал является репрезентативным, критерии включения и исключения четко определены, что обеспечивает однородность исследуемых групп и корректность последующего анализа. Объем выборки достаточен для получения статистически обоснованных выводов.

Методологическая база исследования соответствует современному уровню развития патологической анатомии и молекулярной онкологии. В работе использованы валидированные методы, включая иммуногистохимическое исследование с оценкой внутриклеточной локализации белков, цифровую морфометрию с применением программного обеспечения QuPath, проточную цитометрию для анализа клеточных популяций асцитической жидкости, а также иммуноферментный анализ для количественного определения уровня Hsp27. Применение комплекса взаимодополняющих методов существенно повышает достоверность полученных результатов.

Статистическая обработка данных выполнена корректно с использованием адекватных критериев анализа. Полученные зависимости являются статистически значимыми и биологически интерпретируемыми.

Выводы диссертации логично вытекают из представленных результатов, внутренне согласованы между собой и соответствуют поставленным цели и задачам исследования.

### **Структура и общая характеристика диссертации**

Диссертационная работа Ковалева О.И. изложена на 186 страницах машинописного текста, оформлена в соответствии с действующими требованиями и включает введение, обзор литературы, главу, посвященную материалам и методам исследования, главы собственных результатов с их обсуждением, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, а также список литературы и приложения .

Работа логично структурирована, все разделы взаимосвязаны и последовательно отражают ход научного исследования – от постановки проблемы и анализа литературных данных до получения и интерпретации собственных результатов.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, отражены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

Обзор литературы выполнен на высоком научном уровне, охватывает современные отечественные и зарубежные источники и демонстрирует глубокое понимание автором проблемы, включая молекулярные механизмы опухолевой

прогрессии, особенности опухолевого микроокружения и роль молекулярных шаперонов.

Глава «Материалы и методы исследования» изложена подробно, содержит исчерпывающую информацию о клиническом материале, критериях включения, используемых методах и подходах к статистической обработке данных, что обеспечивает воспроизводимость исследования.

Результаты собственных исследований представлены последовательно, хорошо структурированы, сопровождаются достаточным количеством иллюстративного материала (38 рисунков и 7 таблиц) и содержат развернутое обсуждение с интерпретацией полученных данных.

Заключение, выводы и практические рекомендации логично вытекают из результатов исследования, отражают их научную и практическую значимость.

Библиографический список включает актуальные 290 источников, преимущественно последних лет, что свидетельствует о высокой степени проработки темы.

В целом диссертационная работа отличается целостностью, логичностью изложения и высоким уровнем оформления, что соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

### **Соответствие автореферата содержанию диссертации**

Автореферат диссертации Ковалева О.И. полностью соответствует содержанию диссертационной работы. В автореферате отражены основные положения, результаты и выводы исследования, корректно представлены актуальность, цели и задачи работы, научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов.

### **Значимость для медицинской науки и практики полученных в диссертации результатов**

Полученные в диссертационной работе Ковалева О.И. результаты имеют существенное значение для развития медицинской науки и клинической практики, прежде всего в области патологической анатомии, онкогинекологии и биохимии опухолевого процесса.

С научной точки зрения, работа вносит значимый вклад в углубление представлений о молекулярных механизмах прогрессии серозных опухолей яичников за счет интегративного анализа тканевых и жидкостных компонентов опухолевой системы. Особую ценность представляет установление взаимосвязи между внутритканевой экспрессией молекулярных шаперонов Hsp27 и Hsp90 и параметрами асцитической жидкости, включая ее клеточный и белковый состав.

С позиций биохимии важным является количественное определение уровня внеклеточного Hsp27 в асцитической жидкости и выявление его ассоциаций с различными популяциями опухолевых клеток. Это позволяет рассматривать Hsp27 не только как внутриклеточный регулятор опухолевого фенотипа, но и как компонент растворимого протеома опухолевого микроокружения, отражающий биологическую активность опухоли и особенности межклеточных взаимодействий.

Полученные данные расширяют представления о роли молекулярных шаперонов как интегративных биомаркеров, объединяющих морфологические, фенотипические и биохимические характеристики опухолевого процесса. Впервые показано, что уровень Hsp27 в асцитической жидкости коррелирует с особенностями клеточного состава асцита, включая популяции с признаками

стволовости и эпителиально-мезенхимального перехода, что имеет важное значение для понимания механизмов опухолевой прогрессии и химиорезистентности.

С практической точки зрения результаты работы обосновывают возможность использования комплексной оценки экспрессии Hsp27 и Hsp90 в опухолевой ткани в сочетании с определением уровня Hsp27 в асцитической жидкости в качестве дополнительного диагностического и прогностического подхода. Представленный подход имеет потенциал для внедрения в клиническую практику в целях более точной стратификации пациенток с серозными опухолями яичников и персонализации терапии.

### **Публикации по теме диссертации**

Основные результаты диссертационного исследования Ковалева О.И. в полном объеме отражены в научных публикациях. По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 1 патент на изобретение и 4 статьи в рецензируемых научных изданиях, включенных в перечень ВАК Минобрнауки Российской Федерации, из них 3 статьи – в журналах, индексируемых в международных реферативных базах данных и системах цитирования Scopus и Web of Science.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе не имеется. В порядке научной дискуссии представляется целесообразным обсудить следующие вопросы:

1. Как Вы считаете, выявленная связь между уровнем Hsp27 в асцитической жидкости и характеристиками опухолевых клеток отражает преимущественно степень опухолевой прогрессии, или Hsp27 может играть активную роль в формировании данных клеточных популяций?
2. Учитывая выявленную взаимосвязь между экспрессией молекулярных шаперонов в опухолевой ткани и уровнем Hsp27 в асцитической жидкости, как Вы оцениваете перспективы использования Hsp27 в качестве прогностического или предиктивного биомаркера у пациенток с серозным раком яичников?

### **Заключение**

Диссертационная работа Ковалева Олега Игоревича «Особенности экспрессии молекулярных шаперонов при серозных опухолях яичников: связь с клеточным и белковым составом асцитической жидкости» является самостоятельным и завершенным научным исследованием. В работе решена актуальная научная задача, связанная с изучением роли молекулярных шаперонов Hsp27 и Hsp90 в формировании опухолевого микроокружения серозных опухолей яичников, а также с анализом их взаимосвязи с клеточным и белковым составом асцитической жидкости. Полученные результаты существенно расширяют представления о молекулярных механизмах опухолевой прогрессии, в частности о роли шаперонов в формировании клеточной гетерогенности опухоли, развитии признаков эпителиально-мезенхимального перехода и межклеточных взаимодействий в асците. Установленные взаимосвязи между внутритканевой экспрессией Hsp и уровнем внеклеточного Hsp27 в асцитической жидкости обосновывают возможность использования данных показателей в качестве дополнительных биомаркеров, отражающих биологическое поведение опухоли.

Работа отличается достаточным объемом проведенных исследований, использованием современного методического подхода, включающего

морфологические, иммуногистохимические, цитометрические и биохимические методы, а также обоснованностью и внутренней согласованностью сформулированных выводов.

По актуальности темы, уровню научной проработки, объему и качеству выполненных исследований, а также по значимости полученных результатов диссертационная работа Ковалева О.И. соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (в редакции № 1382 от 16.10.2024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Автор диссертационной работы, Ковалев О.И., заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.2 Патологическая анатомия, 1.5.4 Биохимия (медицинские науки).

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, заведующий 1-м патолого-анатомическим отделением  
федерального государственного бюджетного учреждения  
«Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии  
и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
117997, Российская Федерация, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4  
Телефон: +7 (495) 531-44-44 E-mail: a.asaturova@gmail.com

«23» 04 2026 г.

 /А.В. Асатурова/

Подпись д.м.н. Асатуровой А.В. заверяю:  
Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ АГП  
им. В.И. Кулакова» Минздрава России  
кандидат медицинских наук, доцент

«23» 04 2026 г.



 /С.В. Павлович/