

УТВЕРЖДАЮ

Директор Медицинского Института СПбГУ

Сарана А.М.



«_____» _____ 2025 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

Диссертация «Экспрессия сорцина и пролиферотропных сигнальных молекул в карциномах различной локализации: роль и значение в оценке прогноза новообразований» выполнена выпускницей СПбГУ Новак-Бобарыкиной Ульяной Александровной на кафедре патологии медицинского факультета СПбГУ; на научно-образовательной базе Санкт-Петербургского государственного университета – ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» (Отделе трансляционной биомедицины); в АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии».

В период подготовки соискатель Новак-Бобарыкина Ульяна Александровна проходила обучение в аспирантуре при кафедре патологии медицинского факультета (ныне Медицинского института) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

В период подготовки диссертации Новак-Бобарыкина Ульяна Александровна с 01.09.2018 по 01.07.2021 являлась аспирантом в СПбГУ по освоению программ подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре (адъюнктуре) по специальности 3.3.2. Патологическая анатомия, а по окончании аспирантуры работала по основному месту работы младшим научным сотрудником отдела клеточной биологии и патологии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии (с 2021 по 2024 гг.).

Научный руководитель данной работы – Кветной Игорь Моисеевич, заслуженный деятель науки РФ, профессор, доктор медицинских наук, заместитель директора по направлению "Фундаментальная медицина", руководитель отдела трансляционной биомедицины Санкт-Петербургского

НИИ фтизиопульмонологии МЗ РФ; профессор кафедры патологии Санкт-Петербургского государственного университета.

Актуальность темы исследования

Работа Новак-Бобарыкиной У.А. посвящена актуальной научной проблеме в патологической анатомии и онкологии: изучению экспрессии различных сигнальных молекул в опухолях человека. Данная тема имеет теоретический и практический интерес, так как подобные исследования расширяют представления о закономерностях дифференцировки опухолевых клеток, а также позволяют наметить принципы патогенетической терапии развивающихся паранеопластических расстройств, вызывающих в организме онкологического больного определенные метаболические нарушения.

Экспрессия сигнальных молекул, возникая на ранних стадиях развития опухолей, может явиться одним из первых признаков новообразования, что представляет большой интерес при разработке методов ранней диагностики злокачественных опухолей. Продуцируемые опухолью сигнальные молекулы могут быть объектом целенаправленного таргетного лечебного воздействия, так, например, возможно использование антител к гормонам в качестве проводников цитостатических препаратов.

Исследования показали, что продукция опухолями широкого спектра сигнальных молекул представляет собой не автономный признак, а генетически детерминированный процесс, связанный с условиями гистогенеза и дифференцировки клеток. Поскольку этот процесс связан с потенцией клеток к росту, делению и последующей дифференцировке, то верификация сигнальных молекул, продуцируемых опухолевыми клетками, и анализ их биологических свойств могут иметь важное значение для оценки прогноза развития опухоли.

Кроме того, проведенные за последние годы исследования показали участие сигнальных молекул, продуцируемых клетками микроокружения предстательной железы, желудка, тимуса и других органов (особенно фибробластами) в механизмах развития злокачественных новообразований.

Также установлено, что гиперэкспрессия кальций-регулирующего белка сорцина в злокачественных новообразованиях влечет за собой запуск программы множественной лекарственной устойчивости и способствует более ускоренному развитию органных гиперпластических процессов.

Автор диссертационного исследования поставила цель - изучить экспрессию сорцина и пролиферотропных сигнальных молекул: мелатонина, гистамина, соматостатина, кальдесмона и матричной металлопротеиназы ММРМТ4 для разработки их в качестве биомаркеров при оценке прогрессии злокачественных эпителиальных опухолей (карцином) желудка, предстательной железы и легких человека.

В ходе реализации поставленной цели диссертант в соответствии с задачами исследования: изучила и сравнила экспрессию сорцина в карциномах желудка, предстательной железы, легких человека на различных стадиях дифференцировки опухоли; оценила и сравнила экспрессию пролиферотропных гормонов – мелатонина, гистамина, соматостатина в карциномах желудка, предстательной железы, легких человека на различных стадиях дифференцировки опухоли; оценила и сравнила экспрессию кальдесмона в карциномах желудка, предстательной железы, легких человека на различных стадиях дифференцировки опухоли; оценила и сравнила экспрессию матричной металлопротеиназы ММРМТ4 в карциномах желудка, предстательной железы, легких человека на различных стадиях дифференцировки опухоли; оценила возможность использования изученных сигнальных молекул в качестве биомаркеров для оценки прогноза опухолей; разработала математическую модель прогноза метастазирования карцином.

Обоснованность и достоверность результатов исследований

Определяется большим объёмом проведенного исследования, использованием современных молекулярно-морфологических методов и адекватными методами математической обработки, оценки и интерпретации полученных результатов.

Выбранный автором комплексный подход к исследованию материала с использованием адекватных методов, позволил получить обширную информацию и, используя соответствующие методы математической/статистической обработки полученных данных, дал возможность автору получить значимые достоверные результаты. Широкая эрудиция автора в рассматриваемой и смежных областях позволила их адекватно проанализировать.

Диссертационную работу отличают высокий методологический уровень и строгий научный подход к изучению проблемы.

Выполненная работа соответствует паспорту специальности 3.3.2. - Патологическая анатомия.

Научная новизна работы

Автором впервые верифицирована экспрессия сигнальных молекул сорцина, мелатонина, гистамина, соматостатина, кальдесмона и ММП4 в карциномах желудка, предстательной железы, легких человека. Установлены корреляции выработки указанных сигнальных молекул в зависимости от стадий дифференцировки опухолей.

Автором обнаружено, что площадь экспрессии сорцина и гистамина в карциномах желудка, предстательной железы и легких человека на стадии G1--G2 дифференцировки опухолей достоверно снижена по сравнению с данными показателями в соответствующих опухолях на G3-G4 стадиях. В то же время экспрессия мелатонина и соматостатина в карциномах желудка, предстательной железы и легких человека на стадиях G1-G2 дифференцировки опухолей достоверно выше по сравнению с данными показателями в соответствующих опухолях на G3-G4 стадиях.

Установлено, что экспрессия кальдесмона и ММП-4 в высоко и умеренно дифференцированных карциномах желудка, предстательной железы и легких (стадии G1-G2) достоверно ниже, чем в низкодифференцированных опухолях (стадии G3-G4). Разработаны принципы формирования групп риска развития отдаленных метастазов карцином на основе математической модели. Установленные корреляции экспрессии изученных сигнальных молекул со степенью дифференцировки карцином различной локализации позволяют использовать их в качестве биомаркеров для оценки прогрессии опухоли и чувствительности к химиотерапии.

Личное участие автора в получении результатов

Автором выполнен аналитический обзор литературы, сбор и систематизация образцов опухолей, анализ данных историй болезней, определен дизайн исследования. Автором проведен анализ микроскопических изображений с автоматическим подсчетом площади экспрессии сигнальных молекул, проведена математико-статистическая обработка полученных данных и осуществлена интерпретация полученных результатов.

Теоретическая и практическая значимость

Существенное значение имеют новые знания, полученные автором в результате изучения экспрессии различных сигнальных молекул в опухолях. Такое глубокое и обширное сравнительное исследование этих вопросов следует признать ценным вкладом в патологическую анатомию.

Полученные результаты позволили провести сравнительный анализ экспрессии сорцина и пролиферотропных сигнальных молекул (мелатонина, гистамина, соматостатина, ММП-4) в злокачественных опухолях (карциномах) желудка, предстательной железы, легких человека разных стадий дифференцировки. Полученные данные свидетельствуют о том, что исследование уровня экспрессии указанных сигнальных молекул может служить маркером прогрессии опухолей и эффективности химиотерапии опухолей.

Структура, содержание и оформление диссертации

Диссертация изложена на 109 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Она включает 15 таблиц и 20 рисунков. Список использованной литературы содержит 125 библиографических ссылок, в том числе 16 — на русском и 109 — на иностранных языках.

Во введении раскрыта актуальность рассматриваемой проблемы, четко сформулированы цель и соответствующие ей задачи исследования, определены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, ясно описаны методология работы, степень достоверности и апробации результатов, очерчен личный вклад автора в проведенное исследование, охарактеризованы структура и объем работы, сформулированы основные научные результаты и положения, выносимые на защиту.

Работа написана хорошим научным языком, представленные сведения аргументированы, обсуждаются с широким привлечением литературных источников и их вдумчивым позитивно-критическим анализом, что свидетельствует о соответствующей научной подготовке, эрудиции и квалификации исследователя и его объективности.

В целом, работа выполнена на высоком методическом и методологическом уровне, что подтверждается широким спектром использованных современных методов исследования, адекватных поставленным задачам.

Публикация материалов работы.

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 2 - в изданиях, индексируемых в международных базах данных и системах цитирования (Scopus) и 5 – в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования РФ для публикаций основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук. Работа широко апробирована, различные ее фрагменты и аспекты докладывались на международных и всероссийских конференциях.

Результаты работы внедрены в практику преподавания и практической работы: они используются на кафедре патологии СПбГУ в курсах патологической анатомии, клинической патологии; нейроиммуноэндокринологии, а также в практической работе ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава РФ и АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии».

Диссертация Новак-Бобарыкиной У.А. обсуждена на заседании кафедры патологии 24 января 2025 г. с участием специалистов в области патологической анатомии. По итогам обсуждения принято следующее *заключение*:

По актуальности темы и решаемых задач; новизне полученных результатов; объему, методическому и методологическому уровню проведенных исследований, теоретической и научно-практической значимости, полноте опубликования, — диссертационная работа Новак-Бобарыкиной Ульяны Александровны *«Экспрессия сорцина и пролифератропных сигнальных молекул в карциномах различной локализации: роль и значение в оценке прогноза новообразований»* соответствует паспорту научной специальности 3.3.2. «Патологическая анатомия» согласно номенклатуре научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени (Приказ Министерства науки и высшего образования Российской Федерации от 24.02.2021 № 118), равно как и соответствует требованиям, установленным пунктами 9-14 Положения о присуждении учёных степеней, утверждённым Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (ред. От 11.09.2021), а также требованиям, установленным Приказом «О порядке присуждения

ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете» от 19.11.2021 г. № 11181/1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет».

Диссертационная работа *рекомендуется к защите* на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. «Патологическая анатомия»:

Рекомендуется рассмотреть следующие кандидатуры для включения в состав ученого совета по данной защите (перечислены ниже в алфавитном порядке):

Член Совета из иностранного учреждения

- *Шаназаров Насрулла Абдуллаевич (Shanazarov Nasrulla)*, д.м.н., профессор, заместитель директора по науке и стратегии развития, главный онколог Больницы Медицинского Центра Управления делами Президента Республики Казахстан.

Члены Совета – сотрудники СПбГУ

- *Орлова Рашида Вахидовна*, д.м.н., профессор, зав. кафедрой онкологии СПбГУ

- *Раскин Григорий Александрович*, д.м.н., профессор кафедры онкологии СПбГУ

- *Черников Роман Анатольевич*, д.м.н., профессор кафедры эндокринной хирургии СПбГУ

Члены Совета – не сотрудники СПбГУ

- *Иванцов Александр Олегович*, д.м.н., ученый секретарь, заведующий лабораторией трансляционной морфологии и цитологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава РФ

- *Митрофанова Любовь Борисовна*, д.м.н., доцент, заведующая научно-исследовательской лабораторией патоморфологии, Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова

- *Панченко Андрей Владимирович*, д.м.н., заведующий научной лабораторией канцерогенеза и старения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава РФ

- Шелехова Ксения Владимировна, д.м.н., доцент, заведующая патологоанатомическим отделением, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова.

Кандидат медицинских наук, доцент,
Заведующий кафедрой патологии ФГБОУ
«Санкт-Петербургский государственный университет»



Л.П. Чурилов

24 января 2025 г.

l.churilov@spbu.ru

