

Минздрав России

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Сибирский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России)

УТВЕРЖДАЮ

Ректор

д-р мед наук, доцент

Е.С. Куликов

2026



Московский тракт, д. 2, г. Томск, 634050
Телефон (3822) 53 04 23;
Факс (3822) 53 33 09
e-mail: office@ssmu.ru
http://www.ssmu.ru

ОКПО 01963539 ОГРН 1027000885251
ИНН 7018013613 КПП 701701001

№ 5/1
На № _____ от _____

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Сибирский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Диссертация «Полиморфизм гена *LGALS1* и особенности иммунорегуляторного действия галектина-1 при раке толстого кишечника» выполнена на кафедре патофизиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В период подготовки диссертации с 01.09.2020 г. по 31.08.2023 г. Рейнгардт Глеб Вадимович обучался в аспирантуре по направлению подготовки 30.06.01 Фундаментальная медицина (профиль «патологическая физиология»).

С 27.01.2025 г. прикреплен на кафедру патофизиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации для подготовки диссертации на соискание ученой степени кандидата наук без освоения программ подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре.

С 23.05.2022 г. по 31.08.2023 г. работал в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации ассистентом кафедры патофизиологии.

С 09.08.2021 г. по настоящее время работает врачом-онкологом в ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер».

В 2019 г. окончил федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «31.05.01 лечебное дело» с присвоением квалификации «врач-лечебник».

В 2021 г. окончил ординатуру Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» с присвоением квалификации «врач-онколог».

Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана 07.04.2026 г. федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

Колобовникова Юлия Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, работает заведующим кафедрой нормальной физиологии в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Уразова Ольга Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, работает заведующим кафедрой патофизиологии в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Соискатель лично участвовал в планировании исследования, включая разработку его дизайна, концепции, цели и задач. Выполнял клинко-лабораторные методы исследования, статистическую обработку, анализ и обсуждение результатов. Принимал непосредственное участие в подготовке научных публикаций по теме исследования, как самостоятельно, так и в соавторстве. Все главы диссертации и иллюстративные материалы подготовлены непосредственно автором.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Достоверность результатов, полученных в ходе исследования, выводов и выносимых на защиту положений подтверждается оптимальным дизайном исследования, достаточным объемом клинко-лабораторного материала и использованием в работе современных и научно-обоснованных методов,

адекватно отвечающих ее цели и задачам. Результаты подвергнуты корректному статистическому анализу.

Исследования выполнены в научно-образовательной лаборатории молекулярной медицины на базе кафедры патофизиологии (заведующий кафедрой – д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН О.И. Уразова), Центральной научно-исследовательской лаборатории (руководитель – д-р мед. наук, профессор РАН Е.В. Удут) ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, отделении клиничко-диагностической лаборатории (заведующий – д-р мед. наук А. И. Дмитриева) и патологоанатомическом отделении (заведующий – Л.Э. Ерендеева) ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» («ТООД») (главный врач – канд. мед. наук, доцент М.Ю. Грищенко).

Основные положения научной работы докладывались и обсуждались на научной конференции «Опухолевые маркеры: фундаментальные и клинические аспекты» (Республика Алтай, 2–6 августа 2022 г.), XXVIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Наукоемкие лабораторные технологии для клинической медицины» (Москва, 20-22 марта 2023 г.), IV Балтийском симпозиуме по иммунологии, молекулярной и регенеративной медицине с международным участием «Механизмы воспаления и регенерации в норме и при патологии» (Калининград, 14-16 мая 2024 г.), 9th International Congress of Pathophysiology and 5th Congress of Physiological Sciences of Serbia with International Participation. Final Program and Abstract Book (Kragujevac, 2023 г.), XXIX Российском онкологическом конгрессе (Москва, 11-13 декабря 2025 г.).

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант № 25-25-20109, [https:// rscf.ru/project/25-25-20109/](https://rscf.ru/project/25-25-20109/)) и субсидии, выделяемой Администрацией Томской области (соглашение № 02/3/2025).

Научная новизна результатов исследования

Получены новые фундаментальные данные об ассоциации полиморфного варианта rs4820294 гена галектина-1 (Gal-1) с клинико-морфологическими параметрами рака толстого кишечника (с наличием регионарных метастазов и степенью дифференцировки опухоли) при отсутствии связи носительства полиморфизма гена *LGALS1* (обоих его вариантов – rs4820293 и rs4820294) с риском развития заболевания. Показано, что содержание галектина-1 в опухоли и крови зависит от стадии заболевания и повышается при прогрессировании опухолевого процесса. При этом ассоциации полиморфизма гена *LGALS1* с тканевым уровнем галектина-1 при раке толстого кишечника не установлено. Определено прямое *in vitro* влияние галектина-1 на субпопуляционный состав и функциональную активность регуляторных Т-лимфоцитов-хелперов Th1, Th17 и Treg у больных раком толстого кишечника и здоровых добровольцев с использованием двукамерной системы сокультивирования клеток аденокарциномы толстой кишки линии COLO 201 и мононуклеарных

лейкоцитов без добавления и с добавлением селективного Gal-1-ингибитора ОТХ008. По изменению содержания мРНК транскрипционных факторов дифференцировки основных субпопуляций регуляторных Т-лимфоцитов и их цитокин-секреторной активности определено иммуносупрессивное влияние галектина-1. Его эффекты оказались равнонаправленными как у больных раком толстого кишечника, так и у здоровых добровольцев – увеличение относительного содержания мРНК транскрипционного фактора дифференцировки FoxP3 (маркерного для иммуносупрессивных Treg) и снижение экспрессии транскрипционных факторов T-bet и RORC2, ответственных за дифференцировку CD4⁺ Т-хелперов в Th1- и Th17-лимфоциты соответственно. При этом определялись признаки гиперфункции Treg – увеличение секреции TGFβ1 на фоне снижения функциональной активности клеток типа Th1 и Th17 (гипосекреция IFNγ и IL-17A). Впервые с помощью ингибитора галектина-1 ОТХ008 продемонстрирована обратимость Gal-1-опосредованных иммуносупрессивных эффектов.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Полученные результаты углубляют представления о биологической роли галектинов в канцерогенезе и иммунопатологии колоректального рака. Отсутствие ассоциации между полиморфизмом гена *LGALS1* и развитием рака толстого кишечника при наличии его связи с клинико-морфологическими показателями опухолевой прогрессии позволяет предположить эпигенетический механизм регуляции экспрессии белка клетками опухоли, которая, как показали полученные результаты, может влиять на течение болезни и служить показателем неблагоприятного прогноза. Экспериментально подтверждено прямое воздействие галектина-1 на регуляцию иммунной системы, включая изменение состава регуляторных Т-клеточных субпопуляций и подавление функциональных свойств эффекторных Т-хелперов с противоопухолевой активностью, что свидетельствует о влиянии белковых медиаторов на формирование специфического микроокружения опухоли. Это определяет перспективы дальнейших исследований в области иммунотерапии злокачественных новообразований толстого кишечника. Впервые продемонстрированная в работе способность путем селективного подавления эффектов галектина-1 восстанавливать нарушенные механизмы регуляции иммунитета открывает новые горизонты к разработке лекарственных средств направленного действия против прогрессирующего роста опухоли посредством блокады иммуносупрессивного воздействия галектинов. Полученные знания создают научную основу для дальнейшего изучения возможностей таргетной терапии колоректального рака с целью повышения эффективности лечения и улучшения качества жизни пациентов.

Результаты проведенного исследования внедрены в учебный процесс кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России в тематические разделы «Патофизиология клетки», «Роль иммунной системы в

патологии», «Патофизиология тканевого роста» и «Изменение количественного и качественного состава лейкоцитов» дисциплины «Патофизиология, клиническая патофизиология» на врачебных факультетах для специальностей 31.05.01 Лечебное дело и 31.05.02 Педиатрия.

Ценность научных работ соискателя и полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По теме диссертации автором опубликовано 12 научных работ, из них 7 статей в рецензируемых научных изданиях, в том числе 6 – в научных изданиях, входящих в перечень ВАК при Министерстве науки и высшего образования России и международные базы WoS и/или Scopus, и 5 тезисов в сборниках научно-практических мероприятий.

1. Особенности экспрессии галектинов 1 и 3 при раке толстого кишечника во взаимосвязи с клиничко-морфологическими параметрами опухоли / Колобовникова Ю.В., Уразова О.И., Полетика В.С., Рейнгардт Г.В., Романова Е.В., Курносенко А.В., Дмитриева А.И., Янкович К.И., Грищенко М.Ю. // **Фундаментальная и клиническая медицина.** - 2021. - Т. 6, № 4. - С. 45-53. DOI: 10.23946/2500-0764-2021-6-4-45-53 (IF РИНЦ 0,779, Белый список - 2 уровень, ВАК К2, шифр научной специальности: 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)).
2. Галектин-1,3-зависимые факторы патогенеза дисрегуляции адаптивного иммунитета при раке толстого кишечника / Полетика В.С., Рейнгардт Г.В., Курносенко А.В., Васильева О.А., Колобовникова Ю.В., Уразова О.И. // **Клиническая патофизиология.** - 2021. - Т. 27, № 3. - С. 69-74 (IF РИНЦ 0,156).
3. Полиморфизм гена LGALS1 не связан с содержанием галектина-1 в опухолевой ткани и крови у больных раком толстой кишки / Уразова О.И., Рейнгардт Г.В., Колобовникова Ю.В., Курносенко А.В., Полетика В.С., Васильева О.А., Августинovich А.В. // **Альманах клинической медицины.** - 2024. - Т. 52. - С. 1-8. DOI: 10.18786/2072-0505-2024-52-006 (IF РИНЦ 0,544, Scopus Q4, Белый список - 3 уровень, ВАК К1, RSCI).
4. Взаимосвязь галектинов 1 и 3 с экспрессией ростовых факторов и их рецепторов при раке толстой кишки / Курносенко А.В., Рейнгардт Г.В., Полетика В.С., Колобовникова Ю.В., Дмитриева А.И., Грищенко М.Ю., Абрамов В.К., Уразова О.И. // **Технологии живых систем.** - 2024. - Т. 21, № 3. - С. 84-91. DOI: 10.18127/j20700997-202403-09 (IF РИНЦ 0,347, Белый список - 4 уровень, ВАК К2, RSCI, шифры научных специальностей: 3.3.3. Патологическая физиология, 1.5.22. Клеточная биология).
5. Галектины-1,3 клеток аденокарциномы толстой кишки модулируют дифференцировку CD4+ Т-лимфоцитов *in vitro* / Полетика В.С., Рейнгардт Г.В., Курносенко А.В., Колобовникова Ю.В., Уразова О.И. // **Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.** - 2025. - Т.

- 180, № 11. - С. 634-638. DOI: 10.47056/0365-9615-2025-180-11-634-638. (IF РИНЦ 0,565, Белый список - 3 уровень, ВАК (К-), RSCI, шифр научной специальности: 030000. Медицинские науки).
6. Галектин-1 и галектин-3 как модуляторы системного баланса CD4+ Т-лимфоцитов при колоректальном раке / Полетика В.С., Рейнгардт Г.В., Курносенко А.В., Колобовникова Ю.В., Уразова О.И. // **Бюллетень сибирской медицины.** - 2025. - Т. 24, № 4. - С. 78-86. DOI: 10.20538/1682-0363-2025-4-78-86 (IF РИНЦ 0,761, WoS Q4, Scopus Q4, Белый список - 3 уровень, ВАК К1, RSCI, шифр научной специальности: 3.3.3. Патологическая физиология).
 7. Иммуномодулирующие эффекты галектинов 1 и 3 в *in vitro* сокультуре клеток аденокарциномы толстого кишечника и мононуклеарных лейкоцитов крови / Полетика В.С., Рейнгардт Г.В., Курносенко А.В., Колобовникова Ю.В., Уразова О.И. // **Трансляционная медицина.** 2025. - Т. 12, № 5. - С. 475-483. DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-5-475-483 (IF РИНЦ 0,372, Белый список - 3 уровень, ВАК К2, RSCI, шифр научных специальностей: 3.3.3. Патологическая физиология, 1.5.22. Клеточная биология).
 8. Галектины 1 и 3 как факторы прогрессии колоректального рака / Рейнгардт Г.В., Полетика В.С., Курносенко А.В., Колобовникова Ю.В., Уразова О.И. // Сб.: «Опухолевые маркеры: фундаментальные и клинические аспекты: материалы конференции» (2-6 августа 2022 г.), Москва, 2-6 августа 2022. - М. : Блок-принт, 2022. - С. 103-106.
 9. Особенности регуляторного влияния галектинов 1 и 3 на баланс Т-клеток с регуляторной активностью при раке толстой кишки / Васильева О.А., Колобовникова Ю.В., Полетика В.С., Рейнгардт Г.В., Курносенко А.В., Уразова О.И. // Сб.: Научные лабораторные технологии для клинической медицины. Материалы XXVIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Под редакцией В. В. Долгова. - М. : Блок-принт, 2023. - С. 24-26.
 10. Association of plasma galectins-1,3 with features of subpopulation composition and functional activity of circulating T-lymfocytes in colon cancer / Poletika V.S., Kurnosenko A.V., Reingardt G.V., Vasileva O.A., Kolobovnikova Y.V., Urazova O.I. // Сб.: 9th International Congress of Pathophysiology and 5th Congress of Physiological Sciences of Serbia with International Participation. Final Program and Abstract Book. - Kragujevac, 2023. - С. 161.
 11. Селективное ингибирование галектинов 1 и 3 модулирует дифференцировку CD4 Т-лимфоцитов в кокультуре клеток колоректального рака и мононуклеарных лейкоцитов человека / Полетика В.С., Рейнгардт Г.В., Курносенко А.В., Колобовникова Ю.В., Уразова О.И. // Тезисы постерных докладов и принятые к публикации. - Malignant tumours. - 2025. - Т. 15, № 3s1. - С. 169.

12. Галектины-1 и -3 в механизмах формирования фенотипического профиля моноцитов крови и неоангиогенезе при раке толстой кишки / Колобовникова Ю.В., Курносенко А.В., Полетика В.С., Рейнгардт Г.В., Уразова О.И. // Сб.: «Механизмы воспаления и регенерации в норме и при патологии. Материалы IV Балтийского симпозиума по иммунологии, молекулярной и регенеративной медицине с международным участием», Калининград, 14-16 мая 2024 г. - Калининград : Балтийский федеральный университет им. И. Канта, 2024. - С. 22-24.

Основные положения и выводы диссертационного исследования опубликованы в полном объеме.

Соответствие содержания диссертации специальности, по которой она рекомендуется к защите

Работа соответствует паспорту специальности 3.3.3. Патологическая физиология, поскольку ее целью было установить связь полиморфизма гена галектина-1 *LGALS1* с развитием опухоли. В работе показано, что высокая экспрессия галектина-1 в опухоли и повышенная концентрация галектина-1 в периферической крови у больных РТК не связаны с носительством полиморфных вариантов rs4820293 и rs4820294 гена *LGALS1*. При этом тканевый уровень галектина-1 у больных колоректальным раком связан со стадией заболевания. В опухоли и (или) плазме крови он выше при выраженной инвазии опухоли (Т3-4), ее регионарном метастазировании (N1-2) и наличии отдаленных метастазов (M1). Обнаружено, что среди аллелей и генотипов полиморфных вариантов rs4820293 и rs4820294 гена *LGALS1* галектина-1 у больных РТК, как и у здоровых их носителей, преобладают аллель *G* и гомозиготный генотип *GG*. Расчет величины отношения шансов (OR) указал на отсутствие связи полиморфизма гена *LGALS1* с развитием заболевания. Наряду с этим, доказано, что носительство полиморфного варианта rs4820294 гена *LGALS1* предрасполагает к развитию очагов регионарного метастазирования при РТК и связано со степенью дифференцировки опухоли. Связь же другого полиморфизма rs4820293 гена *LGALS1* с клинико-морфологическими параметрами опухолевого процесса при РТК отсутствует. Однако установлено, что число галектин-1-экспрессирующих клеток в опухолевой ткани выше у пациентов с раком толстого кишечника, чем у больных с аденомами толстого кишечника. В активных экспериментах *in vitro* (с применением ингибитора галектина-1 OTX008) определены особенности прямого иммуномодулирующего влияния галектина-1 на субпопуляционный состав и функциональную активность регуляторных Т-лимфоцитов-хелперов у больных раком толстого кишечника.

Диссертация соответствует следующим пунктам паспорта специальности 3.3.3. Патологическая физиология:

п1. Исследование особенностей этиологических факторов, вызывающих развитие повреждения, и характера их воздействия на уровне клеток, органов и систем организма.

п2. Изучение механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенных факторов, в том числе механизмов формирования патологических систем и нарушений информационного процесса, обуславливающих развитие заболеваний.

п5. Изучение факторов, предрасполагающих развитию болезни, их влияние на состояние здоровья до развития болезни и исследование их роли в патогенезе болезни на всем протяжении этого процесса – от состояния предболезни до выздоровления.

п6. Изучение механизмов, лежащих в основе различных исходов и осложнений болезни; анализ причин и механизмов развития неполного выздоровления и формирования хронического течения болезни.

п8. Изучение защитных, компенсаторных и приспособительных реакций организма, развивающихся в ответ на действие повреждающих факторов различной природы и при развитии патологических процессов.

Работа соответствует паспорту специальности 1.5.22. Клеточная биология, поскольку целью работы было оценить галектин-1-опосредованные нарушения дифференцировки и цитокинсекреторной активности регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов у больных РТК. Соискателю удалось доказать проопухолевое и иммуносупрессивное действие галектина-1 в экспериментах по совместному *in vitro* культивированию галектин-1-экспрессирующих клеток аденокарциномы толстой кишки COLO 201 с мононуклеарными лейкоцитами крови больных РТК и здоровых доноров в двухкамерной системе без добавления и с добавлением в среду селективного ингибитора галектина-1 ОТХ008. Выявлено, что *in vitro* сокультивирование клеток COLO 201 с мононуклеарными лейкоцитами крови больных РТК и здоровых доноров сопровождается галектин-1-опосредованным угнетением экспрессии генов факторов дифференцировки хелперных Т-лимфоцитов с противоопухоловой активностью – Th1 (T-bet) и Th17 (RORC2) и повышением синтеза мРНК фактора транскрипции FoxP3 иммуносупрессивных Treg-клеток. Доказано прямое влияние галектина-1 на цитокин-секреторную активность регуляторных Т-лимфоцитов в направлении снижения секреции провоспалительных цитокинов IFN γ и IL-17A и увеличения секреции иммуносупрессивного цитокина TGF β 1. Продемонстрировано, что селективное ингибирование галектина-1 с помощью ОТХ008 в сокультуре клеточной линии аденокарциномы COLO 201 с мононуклеарными лейкоцитами больных РТК и здоровых доноров препятствует развитию галектин-1-индуцированной иммуносупрессии и восстанавливает экспрессию факторов дифференцировки регуляторных Т-лимфоцитов и цитокин-секреторную активность клеток.

Диссертация соответствует следующим пунктам паспорта специальности 1.5.22. Клеточная биология:

п8. Внутриклеточная сигнализация, межклеточная сигнализация. Рецепторные системы клетки.

