

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Курносенко Анны Васильевны
«Роль галектинов 1 и 3 в механизмах формирования фенотипического профиля
опухоль-ассоциированных моноцитов/макрофагов и неоангиогенезе при раке
толстой кишки», представленной на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальностям
3.3.3. Патологическая физиология и 1.5.22 Клеточная биология

Актуальность темы выполненной работы

Представленная к защите диссертационная работа Курносенко Анны Васильевны посвящена исследованию роли галектинов 1 и 3 в формировании фенотипического профиля опухоль-ассоциированных моноцитов/макрофагов и механизмах неоангиогенеза при раке толстой кишки.

Несмотря на достижения современной онкологии, изучение молекулярных механизмов взаимодействия опухолевых клеток и компонентов микроокружения сохраняет свою актуальность. Выявление ключевых модуляторов этого взаимодействия имеет фундаментальное значение для разработки новых подходов к диагностике и терапии злокачественных новообразований.

К числу таких перспективных молекул-мишеней относятся β -галактозид-связывающие лектины, в особенности галектин-1 и галектин-3, демонстрирующие многоплановую функциональную активность в патогенезе опухолевого роста. Известно, что многие злокачественные опухоли, включая колоректальный рак, характеризуются нарушением экспрессии галектинов, ассоциированным с агрессивностью опухоли. В то же время, вклад галектинов 1 и 3 в дисбаланс субпопуляций гемических моноцитов и опухоль-ассоциированных макрофагов, а также синергизм с проангиогенными факторами в механизмах неоангиогенеза при раке толстой кишки остаются недостаточно изученными, что обосновывает цель и задачи диссертационного исследования.

Новизна исследований, полученных выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором впервые получены фундаментальные данные о том, что у пациентов с колоректальным раком повышение концентрации галектинов 1 и 3 в

периферической крови и увеличение количества опухолевых галектин-1⁺ клеток ассоциировано с нарушением субпопуляционного состава моноцитов крови в виде снижения доли CD14⁺⁺CD16⁻ моноцитов и, напротив, увеличения CD14⁺⁺CD16⁺ и CD14⁺CD16⁺⁺ субпопуляций во взаимосвязи с низкой дифференцированностью опухоли. Установлена прямая зависимость между содержанием галектинов 1 и 3 в крови и уровнем сосудисто-эндотелиального фактора роста VEGF, а также между экспрессией галектина-3 в опухоли и концентрацией эпидермального фактора роста EGF в плазме. Впервые показано, что увеличение абсолютного количества десквамированных CD45⁻CD146⁺ эндотелиоцитов, являющихся маркером эндотелиальной дисфункции, сопряжено с повышением уровня галектинов-1,3 и VEGF в периферической крови. Продemonстрирована корреляционная зависимость между плазменной концентрацией галектина-3 и количеством внутриопухолевых M2d-макрофагов.

Полученные результаты позволили автору сделать вывод о значимой роли галектинов 1 и 3 в механизмах дисрегуляции фенотипического профиля клеток врожденного иммунитета и опухолевого неоангиогенеза при раке толстой кишки, что обосновывает перспективу использования галектинов в качестве новых биомаркеров опухолевой прогрессии и потенциальных мишеней для таргетной терапии.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов

По результатам диссертационного исследования А.В. Курносенко сформулировала выводы и положения, которые вносят существенный вклад в понимание патогенеза рака толстой кишки, расширяя представления о роли опухолевого микроокружения и клеток врожденного иммунитета в механизмах прогрессии опухоли. Автором установлен галектин-1,3-опосредованный дисбаланс субпопуляционного состава моноцитов периферической крови. Описаны особенности распределения иммунофенотипов макрофагов M1 и M2d в опухолевой ткани. Продemonстрировано модулирующее действие галектинов 1 и 3 в отношении VEGF- и EGF-зависимой кооперации клеток опухоли и ее

микроокружения при раке толстой кишки. Впервые показано увеличение количества десквамированных CD45⁻CD146⁺ эндотелиоцитов во взаимосвязи с повышением уровня галектинов-1,3 и VEGF в системной циркуляции.

Практический выход диссертационной работы А.В. Курносенко ориентирован на возможность использования плазменных галектинов 1 и 3 в комплексе с анализом фенотипического профиля моноцитов и десквамированных CD45⁻CD146⁺ эндотелиоцитов (маркера эндотелиальной дисфункции) для разработки критериев оценки агрессивности течения колоректального рака.

Работа выполнена в научно-образовательной лаборатории молекулярной медицины и Центральной научно-исследовательской лаборатории СибГМУ. Ее научная фундаментальность и методическая обоснованность, а также значимость для медицинской науки и практического здравоохранения сомнений не вызывают.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

диссертационной работы

Результаты диссертационного исследования А.В. Курносенко внедрены в учебный процесс кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России в тематические разделы дисциплины «Патофизиология, клиническая патофизиология» на врачебных факультетах для специальностей 31.05.01 Лечебное дело и 31.05.02 Педиатрия, касающиеся патогенеза патофизиологии клетки, опухолевого роста, механизмов ангиогенеза и нарушений иммунитета при злокачественных новообразованиях.

Результаты работы могут быть внедрены в образовательный процесс других медицинских университетов при подготовке студентов, ординаторов и аспирантов по дисциплинам онкологического и иммунологического профилей.

Выводы и положения диссертационной работы могут быть использованы в научно-исследовательской деятельности специалистами в области патофизиологии, онкологии, иммунологии, молекулярной и клеточной биологии при изучении механизмов прогрессии колоректального рака и разработке новых диагностических и терапевтических подходов.

Степень обоснованности и достоверности научных положений,

результатов и выводов, сформулированных в диссертации

Диссертация А.В. Курносенко является целостной и завершенной научной работой, характеризующейся последовательным и логичным изложением материала. Достоверность и обоснованность работы подтверждается достаточным объемом клинического и лабораторного материала, высоким методическим уровнем исследования с использованием современных высокоинформативных методов, а именно: проточной цитофлуориметрии, иммуноферментного анализа, иммуногистохимии, иммунофлуоресцентной и конфокальной микроскопии.

По материалам диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе 7 статей в рецензируемых журналах, из которых 6 изданий рекомендованы Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, а 3 статьи индексируются в международных наукометрических базах данных Scopus и Web of Science.

Диссертация оформлена в традиционном стиле, изложена на 115 страницах и состоит из введения, обзора литературы, материала и методов, результатов собственных исследований, их обсуждения, заключения и выводов. Библиографический указатель включает 137 источников, в том числе 32 отечественных и 105 иностранных авторов. Работа наглядно иллюстрирована 15 таблицами и 14 рисунками, включая оригинальную схему, отражающую роль галектинов 1 и 3 в механизмах формирования фенотипического профиля моноцитов/макрофагов и неоангиогенеза при раке толстой кишки.

Выводы и основные положения диссертации отвечают цели и задачам исследования, изложены в краткой содержательной форме и полностью отражают полученные соискателем результаты.

Структура автореферата соответствует содержанию основных разделов диссертации.

Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению диссертации и автореферата нет, однако в порядке дискуссии хотелось бы задать соискателю ряд вопросов:

1. В представленной работе показано, что у пациентов с аденомой толстой

кишки преобладает M2d-субпопуляция макрофагов, тогда как при раке толстой кишки наблюдается тенденция к увеличению доли M1-поляризованных макрофагов. Как Вы считаете, с какими молекулярными механизмами может быть связан феномен «переключения» преобладающего фенотипа макрофагов при малигнизации? Может ли галектин-3, продемонстрировавший связь с численностью M2d-макрофагов, играть ключевую роль в этом процессе?

2. Какое происхождение (резидентные, рекрутированные) имеют выявляемые/определяемые Вами макрофаги в опухолевой ткани у больных раком толстой кишки и аденомой толстой кишки?

3. Вами в работе продемонстрирована убедительная корреляционная связь между уровнем галектинов и маркерами эндотелиальной дисфункции, однако причинно-следственные отношения остаются раскрытыми не полностью. Какие экспериментальные подходы, на Ваш взгляд, могли бы доказать определяющую роль галектинов-1,3 в развитии эндотелиальной дисфункции?

4. Есть ли в мировой литературе данные, свидетельствующие о стимулирующем влиянии галектинов 1 и 3 на процессы неоангиогенеза при других опухолевых заболеваниях? Насколько выявленные Вами изменения патогномоничны для рака / аденомы толстой кишки?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

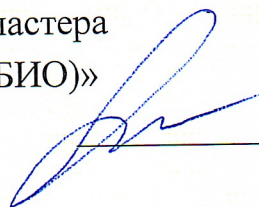
Диссертация Курносенко Анны Васильевны на тему «Роль галектинов 1 и 3 в механизмах формирования фенотипического профиля опухоль-ассоциированных моноцитов/макрофагов и неоангиогенезе при раке толстой кишки», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология и 1.5.22. Клеточная биология, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по установлению роли галектинов 1-го и 3-го типов в развитии дисбаланса отдельных субпопуляций моноцитов периферической крови и макрофагов опухолевой ткани, и механизмах ангиогенеза у больных раком толстой кишки с разными клинико-морфологическими характеристиками опухоли, имеющей важное значение для развития патологической физиологии и

клеточной биологии.

Работа отвечает критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология и 1.5.22. Клеточная биология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, доцент,
директор Центра иммунологии и клеточных
биотехнологий Образовательно-научного кластера
«Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО)»
ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта»



Литвинова Л.С.

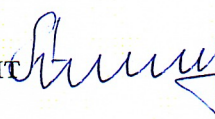
«21» октября 2025 года

Литвинова Лариса Сергеевна, доктор медицинских наук (14.00.16 – патологическая физиология; 03.00.25 – гистология, цитология, клеточная биология), доцент, директор Центра иммунологии и клеточных биотехнологий Образовательно-научного кластера «Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО)» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта» (ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта»), 236041, г. Калининград, ул. Александра Невского, д. 14, тел. +7(4012)59-55-953 доб. 6631, адрес сайта: kantiana.ru, e-mail: post@kantiana.ru.

Контакты автора отзыва: тел. +7 (911) 482-04-89 (моб.); e-mail: LLitvinova@kantiana.ru

Подпись д-ра мед. наук, доцента Л.С. Литвиновой заверяю

ученый секретарь ученого совета БФУ
им. И. Канта, канд. физ.-мат. наук, доцент



А.А. Шпилевой



14 09 20 25

Сведения об официальном оппоненте

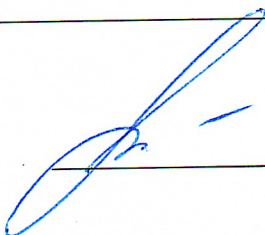
по защите диссертации Курносенко Анны Васильевны на тему
«Роль галектинов 1 и 3 в механизмах формирования фенотипического профиля опухолей
ассоциированных моноцитов/макрофагов и неоангиогенезе
при раке толстой кишки» на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по
специальностям

3.3.3. «Патологическая физиология», 1.5.22. «Клеточная биология»

Фамилия, Имя, Отчество	Литвинова Лариса Сергеевна
Год рождения; гражданство	1975; РФ
Учёная степень (с указанием шифра специальности, по которой защищена диссертация)	доктор мед наук (14.00.16 - патологическая физиология; 03.00.25 - гистология, цитология, клеточная биология)
Учёное звание	Доцент
Основное место работы	
Почтовый индекс, адрес, телефон, электронная почта, официальный сайт	236041, г. Калининград, ул. Александра Невского, 14 +7 (4012) 59-55-95, e-mail: post@kantiana.ru, http: kantiana.ru
Полное наименование организации	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта»
Наименование структурного подразделения	Образовательно-научный кластер «Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО)», Центр иммунологии и клеточных биотехнологий
Должность	Директор
Список основных работ:	
1	Nasibov T., Gorokhova A., Porokhova E., Shupletsova V., Yurova K., Avdeeva E., Bariev U., Litvinova L., Belousov M., Khlusov I. A HYPOTHESIS OF MESENCHYMAL STEM CELL OSTEOGENIC DIFFERENTIATION MEDIATED BY CHELIDONIC ACID THROUGH THE CALCIUM IMPORT: ORIGINAL RESEARCH AND COMPUTER SIMULATION // Histochemistry and Cell Biology. 2025. Т. 163. № 1. С. 14.
2	Малашенко В.В., Хазиахматова О.Г., Юрова К.А., Тодосенко Н.М., Бограя М.М., Газатова Н.Д., Мелашенко О.Б., Белецкая М.А., Литвинова Л.С. ОСОБЕННОСТИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА МОНОЦИТОВ/МАКРОФАГОВ У БОЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ НА ПРИМЕРЕ ПРОДУКЦИИ IL-6 И MCP-1 // Российский иммунологический журнал. 2024. Т.27. №4. С. 877-882.
3	Ужвиюк С.В., Храмцов П.В., Раев М.Б., Тимганова В.П., Бочкова М.С., Хазиахматова О.Г., Малашенко В.В., Литвинова Л.С., Заморина С.А. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НАНОЧАСТИЦ ОКСИДА ГРАФЕНА С МОНОНУКЛЕАРНЫМИ КЛЕТКАМИ ЧЕЛОВЕКА В СИСТЕМЕ CELL-IQ // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2023. № 1. С. 62-68.

4	Todosenko N., Khlusov I., Yurova K., Khaziakhmatova O., Litvinova L. SIGNAL PATHWAYS AND MICRORNAS IN OSTEOSARCOMA GROWTH AND THE DUAL ROLE OF MESENCHYMAL STEM CELLS IN ONCOGENESIS // International Journal of Molecular Sciences. 2023. T. 24. № 10. C. 8993.
5	Todosenko N., Khaziakhmatova O., Malashchenko V., Yurova K., Bograya M., Beletskaya M., Vulf M., Mikhailova L., Minchenko A., Soroko I., Khlusov I., Litvinova L. ADIPOCYTE- AND MONOCYTE-MEDIATED VICIOUS CIRCLE OF INFLAMMATION AND OBESITY (REVIEW OF CELLULAR AND MOLECULAR MECHANISMS) // International Journal of Molecular Sciences. 2023. T. 24. № 15. C. 12259.

Официальный оппонент



Л.С. Литвинова

Подпись доктора медицинских наук, доцента Литвиновой Ларисы Сергеевны заверяю:

ученый секретарь ученого совета БФУ

им. И. Канта, канд. физ-мат. наук, доцент



А.А. Шпилевой