"УТВЕРЖДАЮ"

Первый проректор-
проректор по научной работе РУДН
доктор медицинских наук,
профессор, член-корр. РАН
А.А. Костин

24.04.26

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН)

на основании решения, принятого на заседании Научно-образовательного ресурсного центра «Инновационные технологии иммунофенотипирования, цифрового пространственного профилирования и ультраструктурного анализа» (НОРЦ Молекулярная морфология) РУДН.

Диссертация «Значение компонентов микроокружения в опухолевой прогрессии неметастатической меланомы кожи» выполнена в Научно-образовательном ресурсном центре «Инновационные технологии иммунофенотипирования, цифрового пространственного профилирования и ультраструктурного анализа» (НОРЦ Молекулярная морфология) РУДН (далее - НОРЦ Молекулярная морфология РУДН).

Силаков Кирилл Александрович 2000 года рождения, гражданство Российской Федерации, в 2024 году окончил Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Лечебное дело».

С мая 2025 года и в период подготовки диссертации являлся сотрудником (стажер-исследователь) НОРЦ Молекулярная морфология РУДН, где и работает по настоящее время.

С 2025 года прикреплён для подготовки и защиты диссертации к Научно-образовательному ресурсному центру «Инновационные технологии иммунофенотипирования, цифрового пространственного профилирования и ультраструктурного анализа» (НОРЦ Молекулярная морфология) РУДН.

Документ о сдаче кандидатских экзаменов выдан в ноябре 2025 года федеральным государственным автономным образовательным учреждением высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (далее - РУДН).

Научные руководители

– Атякшин Дмитрий Андреевич, доктор медицинских наук, доцент, директор НОРЦ Молекулярная морфология ФГАОУ ВО РУДН;

- Демяшкин Григорий Александрович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник НОРЦ Молекулярная морфология РУДН.

Тема диссертационного исследования была утверждена на заседании Ученого совета Научно-технического совета РУДН 23.10.2025 г., протокол № НТС-6.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

- Оценка выполненной соискателем работы.

Диссертация Силакова Кирилла Александровича на тему «Значение компонентов микроокружения в опухолевой прогрессии неметастатической меланомы кожи» выполнена в соответствии с планом научно-практических работ и представляет собой завершенную научноквалификационную работу, посвященную решению актуальной задачи в области биология развития и патологической анатомии – выявлены пространственные и фенотипические характеристики $CD8^+$ лимфоцитов, $CD68^+$ макрофагов, триптаза-позитивных тучных клеток и атипичных меланоцитов при неметастатической меланоме кожи. Диссертация обладает научной новизной, теоретической и практической ценностью и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

- Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации, состоит в:

Все этапы проведенного научного исследования: постановка цели и задач, выбор методов, получение, анализ и статистическая обработка результатов, формулирование основных положений и выводов, теоретической и практической значимости, а также новизны полученных результатов, выполнены автором самостоятельно. Автором лично проведен подбор и анализ научной литературы в русле выбранной темы, разработан дизайн исследования, составлены экспериментальные группы, ведены протоколы исследования, сформированы базы данных и цифровой архив микроскопических изображений. В ходе реализации научной работы диссертант лично получал биологический материал, проводил гистологическое, гистохимическое (окраска толуидиновым синим) и иммуногистохимическое (на маркеры HMB-45, Melan-A/MART 1, CD8, CD68, триптаза) исследования образцов кожи, выполнял микроскопическую оценку и описание гистологических микропрепаратов, проводил статистический анализ полученных результатов. Диссертантом в соавторстве подготовлены к печати публикации по теме диссертационной работы.

- Степень достоверности результатов проведенных исследований.

Степень обоснованности результатов обеспечена достаточным объемом репрезентативного клинического материала. В работе применены современные методы статистического анализа. На основании разработанных критериев сформированы группы из 73 пациентов с неметастической меланомой кожи. Корректная статистическая обработка данных,

использование валидированных морфологических, гистохимических и иммуногистохимических методов, включая окрашивание гематоксилином и эозином, толуидиновым синим, а также иммуногистохимические реакции (HMB-45, Melan-A/MART-1, CD8, CD68, Tryptase, мультиплексные реакции Melan-A/CD8/Tryptase), выполненные на световом микроскопе Leica DM2000 с компьютерной морфометрией в QuPath v.0.5.1, позволили обеспечить высокую степень воспроизводимости и объективности полученных результатов. Фактический материал, проанализированный в диссертации, полностью соответствует первичной документации.

- Новизна результатов проведенных исследований.

Новизна диссертационного исследования заключается в получении данных о взаимодействии компонентов микроокружения и их влияния на опухолевую прогрессию неметастатической меланомы кожи. Впервые установлено, что снижение плотности $CD8^+$ лимфоцитов в перитуморальной зоне ассоциировано с усилением инвазивного роста уже на I и II стадиях меланомы кожи.

Впервые установлено, что повышение плотности $CD68^+$ макрофагов в интратуморальной и перитуморальной зонах ассоциировано с усилением инвазивного роста уже на I и II стадиях меланомы кожи.

Впервые установлено, что снижение плотности триптаза-позитивных тучных клеток в интратуморальной зоне ассоциировано с усилением инвазивного роста уже на I и II стадиях меланомы кожи.

На основании проведенной мультиплексной иммуногистохимии, 3D-визуализации и картирования впервые выявлены различия в распределении этих клеток и формировании клеточных триад «ТК – Melan-A^+ клетка – $CD8^+$ Т-лимфоцит». Усреднённые данные показали обратно пропорциональную зависимость межклеточных взаимодействий в интратуморальной зоне и прямо пропорциональную – в перитуморальной зоне.

Впервые показано, что в микроокружении неметастатической меланомы кожи патогенез опухолевого роста определяется дисбалансом противоопухолевых и иммуносупрессивных функций $CD8^+$ лимфоцитов, $CD68^+$ макрофагов и триптаза-позитивных тучных клеток.

- Практическая значимость проведенных исследований.

Практическая значимость результатов исследования заключается в возможности применения полученных данных в онкологической и патологоанатомической практике. Выявленные количественные и пространственные характеристики $CD8^+$ лимфоцитов, $CD68^+$ макрофагов и триптаза-позитивных тучных клеток в опухолевом микроокружении неметастатической меланомы кожи позволяют рекомендовать включение иммуногистохимической оценки этих маркеров в комплексную морфологическую диагностику для более точной оценки характера опухолевого роста. Полученные данные могут послужить основой для разработки противоангиогенной и противовоспалительной терапии, направленной на модуляцию ключевых компонентов опухолевого

микроокружения ($CD8^+$ лимфоцитов, $CD68^+$ макрофагов и триптаза-позитивных тучных клеток), а также для создания тканевых биомаркеров эффективности иммунотерапии, включая ингибиторы контрольных точек и потенциальную CART-терапию.

- Ценность научных работ соискателя.

В представленных работах в рамках одного диссертационного исследования на основании систематизации и анализа собственных данных и данных международных исследований реальной клинической и морфологической практики даны ответы на ряд вопросов, активно обсуждаемых в мировой научной литературе, посвященных роли $CD8^+$ лимфоцитов, $CD68^+$ макрофагов и триптаза-позитивных тучных клеток в микроокружении неметастатической меланомы кожи I и II стадий по AJCC. Ценность научных работ заключается в установлении гистологических и молекулярно-биологических особенностей инфильтрации $CD8^+$ лимфоцитов, $CD68^+$ макрофагов и триптаза-позитивных тучных клеток в интра- и перитуморальных зонах, выявлении их пространственных взаимодействий с атипичными Melan-A^+ меланоцитами (включая формирование триад «ТК – $CD8^+$ Т-лимфоцит – атипичная клетка меланомы»), а также корреляции плотности инфильтрации и экспрессии маркеров с толщиной инвазии по Breslow, pT-стадией и стадиями AJCC. На основании результатов проведенного диссертационного исследования решена актуальная научная задача – в неметастатической меланоме кожи I и II стадий выявлена обратно пропорциональная зависимость количества перитуморальных $CD8^+$ лимфоцитов и триптаза-позитивных тучных клеток, прямо пропорциональная зависимость $CD68^+$ макрофагов от стадии по AJCC, а также пространственные особенности межклеточных взаимодействий, способствующие ослаблению цитотоксического контроля и усилению опухолевого роста.

- Соответствие **пунктам** паспорта научной специальности

Диссертация Силакова Кирилла Александровича соответствует шифру специальности 1.5.23. Биология развития, эмбриология и 3.3.2. Патологическая анатомия. Области исследования диссертационной работы соответствуют пунктам: 2, 3 паспорта научной специальности 1.5.23. Биология развития, эмбриология: пункту 2. Исследования биохимических, клеточных и молекулярно-генетических механизмов дифференцировки в онтогенезе и регенерации. Изучение механизмов реализации клеточной пластичности в онтогенезе, при регенерации и при патологических состояниях; пункту 3. Изучение молекулярных, клеточных и гистологических механизмов морфогенеза, роста, межклеточных взаимодействий и индукционных механизмов в индивидуальном развитии, регенерации и при патологических состояниях; пункту 2, 3 паспорта научной специальности 3.3.2. Патологическая анатомия: пункту 2. Научный анализ патологических процессов, лежащих в основе

заболевания, прижизненная диагностика и прогнозная оценка болезней на основе исследований биопсийных материалов; пункту 3. Исследование структурных, молекулярно-клеточных и молекулярногенетических механизмов развития заболеваний в целом и отдельных их проявлений (симптомы, синдромы), создание основ персонализированной патогенетической терапии и профилактики.

- Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем.

По результатам исследования автором опубликовано 7 работ, в том числе 2 научные статья в издании из базы данных RSCI, 3 статьи в издании, индексируемом в международной базе цитирования (Scopus), 2 публикации в сборнике материалов научной конференции.

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России, в журналах, включенных в базу RSCI:

1. Диагностическая и прогностическая ценность иммуногистохимических маркеров HMB-45, Melan-A/MART-1 и S100 при различных гистологических подтипах меланомы. / **Силаков К.А.**, Деменкова Е.Ю., Щекин В.И., Бобров М.А., Демяшкин Г.А. // Морфология. – 2025. – Т. 163. – №4. – С. 353-362. [RSCI]
2. Сравнительный анализ клинико-морфологических и прогностических параметров неметастатической меланомы кожи. / **Силаков К.А.**, Абрамова О.Э., Шако Е.В., Бобров М.А., Молотков П.А., Чичитко Е.Р., Митрофанов М.А., Силантьева К.А., Шегай П.В., Демяшкин Г.А. // Research'n Practical Medicine Journal. – 2025. – Т. 12. – №2. – С. 81-89.

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международную, индексируемую базу цитирования Scopus:

1. Demyashkin, G., Atiakshin, D., **Silakov, K.**, Shchekin, V., Bobrov, M., Abramova, O., Vadyukhin, M., Borovaya, T., Blinova, E., Shegay, P., & Kaprin, A. (2025). Phenotypic and Quantitative Characterization of Mast Cells in Cutaneous Melanoma: Correlation with Staging Metrics. Current issues in molecular biology, 47(9), 752. [Scopus]
2. Demyashkin, G., Atiakshin, D., **Silakov, K.**, Shchekin, V., Bobrov, M., Vadyukhin, M., Borovaya, T., Blinova, E., Shegay, P., & Kaprin, A. (2025). Spatial Distribution and Phenotypic Profiling of $Cd68^{+}$ and $Cd163^{+}$ Macrophages in Melanoma Progression: Insights into Tumor Microenvironment Dynamics. Biomedicines, 13(9), 2178. [Scopus]
3. Atiakshin, D., Demyashkin, G., **Silakov, K.**, Prikhodko, A., Shchekin, V., Alekhnovich, A., Grivtsova, L., Davydov, D., Klabukov, I., Baranovskii, D., Ivanov, S., Elieh-Ali-Komi, D., Buchwalow, I., Tiemann, M., Kostin, A., Shegay, P., & Kaprin, A. (2025). Interactions Between Tryptase-Positive Mast Cells and Melanin-A^{+} Cells in the Microenvironment of Cutaneous Melanoma. International journal of molecular sciences, 26(23), 11313. [Scopus]

Материалы научных конференций по теме диссертационного исследования:

1. Количественная характеристика Триптазы в I и II стадиях меланомы / **Силаков К.А.**, Шако Е.В. // В сборнике II Международный молодежный научный форум «Медицинская весна» (ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва, Россия, 2025).

2. Особенности чувствительности меланоцитарных маркеров / **Силаков К.А.**, Бобров М. А., Юферов Д.Ю. // В сборнике Инновационные технологии в образовательном процессе морфологических дисциплин (Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь, 2025).

Текст диссертации «Значение компонентов микроокружения в опухолевой прогрессии неметастатической меланомы кожи» был проверен на использование заимствованного материала без ссылки на авторов и источники заимствования. После исключения всех корректных совпадений иных заимствований не обнаружено.

Диссертационная работа Силакова Кирилла Александровича рекомендуется к публичной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 1.5.23. Биология развития, эмбриология, 3.3.2. Патологическая анатомия.

Заключение принято на заседании Научно-образовательного ресурсного центра «Инновационные технологии иммунофенотипирования, цифрового пространственного профилирования и ультраструктурного анализа» (НОРЦ Молекулярная морфология) РУДН.

Присутствовало на заседании 17 человек.

Результаты голосования: «за» – 17 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел.

01 апреля 2026 года, протокол № 2/НОРЦ.

Председательствующий на заседании:
Ведущий научный сотрудник Научно-образовательного ресурсного центра «Инновационные технологии иммунофенотипирования, цифрового пространственного профилирования и ультраструктурного анализа» (НОРЦ Молекулярная морфология) РУДН, доктор медицинских наук, доцент



П.П. Трегуб

Подпись ведущего научного сотрудника НОРЦ Молекулярная морфология, д.м.н., доцента П.П. Трегуба удостоверяю.
Ученый секретарь Ученого совета РУДН



К.П. Курылев