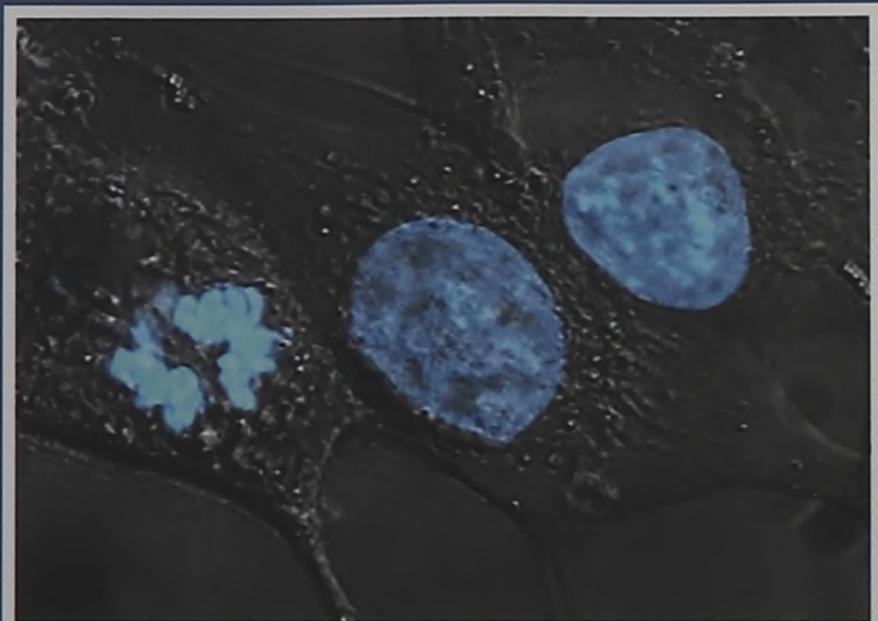


61(091)
С148



САЗОНОВ
Сергей Владимирович

**КЛЕТОЧНАЯ БИОЛОГИЯ:
ОТ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ
К КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ**

Актовая речь

Екатеринбург
17 мая 2022 г.



Уважаемые коллеги!

В начале своей речи я выражаю благодарность руководству Уральского государственного медицинского университета за предоставленную возможность выступить с Актовой речью. Считаю, что эта честь является признанием в первую очередь научных достижений патофизиологической школы доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН, Заслуженного деятеля науки Российской Федерации Анатолия Петровича Ястребова, к которой я себя и отношу.

*С уважением и благодарностью
Сазонов Сергей Владимирович*



«Всякая клетка происходит из другой клетки».

«Всякое болезненное изменение связано с каким-то патологическим процессом в клетках, составляющих организм...»

Рудольф Людвиг Карл Вирхов впервые применил клеточную теорию в медицине, дополнив ее важными положениями (1855 г.)

ИСТОКИ

Родители

Отец, *Сазонов Владимир Николаевич*, — выпускник Горного института 1960 г. (г. Свердловск), крупнейший ученый-геолог, доктор геолого-минералогических наук, профессор, заведующий отделом в институте геологии и геохимии УрО РАН, Заслуженный деятель науки РФ.

Им написано больше 400 научных работ, в том числе 12 монографий. В 1985 году награжден медалью ВДНХ за разработку поисково-оценочных критериев золотого оруденения. Постановлением Правительства Российской Федерации от 16 февраля 2004 г. присуждена Премия Правительства Российской Федерации в области науки и техники за создание научных основ развития рудной минерально-сырьевой базы Урала.



Мать, *Сазонова Александра Петровна*, — выпускница педагогического института 1961 г. (г. Свердловск), учитель биологии и географии, завуч, директор школы ШРМ № 40 (школа награждена серебряной медалью ВДНХ в 1983 г.).

НАЧАЛО ПУТИ

Вся моя сознательная жизнь связана с alma mater — СГМИ-УТМУ.



Б.Г. Юшков

После окончания школы в 1981 году поступил на лечебно-профилактический факультет Свердловского государственного медицинского института (г. Свердловск), который успешно (с красным дипломом) окончил в 1987 г. Во время учебы проявил склонность к исследовательской работе, что проявилось в кружке кафедры патологической физиологии. Доцент Наливайко Александр Михайлович и профессор Юшков Борис Германович сыграли в этом ключевую роль.



А.М. Наливайко

Аспирантура (1987-1990 гг.)

Тема диссертационной работы — «Состояние регенераторных процессов в почке при воздействии холода на организм». Научный руководитель — ректор СГМИ, зав. кафедрой патологической физиологии д.м.н., проф. чл.-кор. РАН А.П. Ястребов.



А.П. Ястребов

Диссертационное исследование проводилось в основном на базе Лаборатории проблем адаптации под эгидой СГМИ и Института экологии УрО РАН (директор Института — академик РАН **В.Н. Большаков**). Непосредственными кураторами от Института выступали д.б.н. **Л.А. Ковальчук**, а от медицинского института — доц. **С.В. Цвиренко**, которые внесли большой вклад в мое становление как исследователя, ученого. В лаборатории я получил неоценимый опыт в проведении экспериментов на животных, постановке цели и выполнении задач, отработке новых методик исследования.

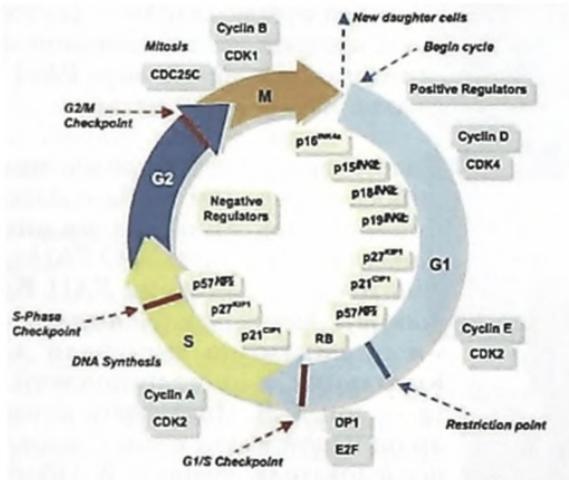
Защита кандидатской диссертации по теме «Состояние регенераторных процессов в почке при воздействии холода на организм» состоялась в Специализированном совете К.084.04.02 при Челябинском государственном медицинском институте по специальности 14.00.16 – Патологическая физиология в 1991 г. с присвоением ВАК ученой степени кандидата медицинских наук.

Освоенные, использованные методы исследования в работе: методы морфологических исследований, морфометрические методы, цитофотометрия, автордиография, электронная микроскопия.

В проведенной работе:

- дана качественная и количественная оценка состояния регенераторных процессов в почке при холодовом воздействии на организм;
- обнаружено изменение скорости вступления и прохождения митотического цикла клетками эпителия канальцев почки;

Регуляция клеточного цикла



– прослежены особенности развития процессов клеточной и внутриклеточной регенерации, лежащих в основе компенсаторной гипертрофии почки при холодовом воздействии на организм;

- установлены особенности компенсаторных реакций в почках природных животных, обитающих в условиях холодного климата Приполярного Урала (лемминги, полевки);
- выявлены особенности участия лимфоидных клеток в регуляции пролиферативных процессов в почечном эпителии, в том числе на модели адаптивного переноса (трансплантации) лимфоидных клеток.

Выполненная работа обнажила проблемы гистологии — отсутствие современных автоматизированных методов исследования, новых технологий исследования на клеточном и молекулярном уровнях.

ЭТАПЫ ПУТИ

После окончания аспирантуры был трудоустроен на должность ассистента кафедры гистологии (зав. кафедрой — проф. **А.И. Бухонова**) и одновременно в качестве научного сотрудника морфологического отдела Центральной научно-исследовательской лаборатории УГМА (зав. ЦНИЛ — д.м.н., профессор **Г.Я. Липатов**).

Центральная научно-исследовательская лаборатория

В это время на базе ЦНИЛ мной были организованы две новые лаборатории:

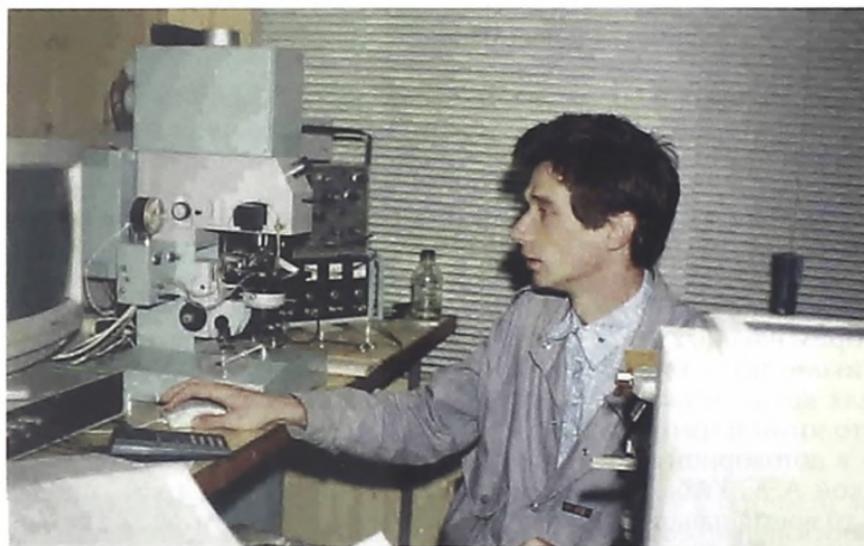
- лаборатория количественной гистологии, морфометрии;
- лаборатория проточной цитометрии (впервые в Уральском регионе).

В эти годы в ЦНИЛ проводились масштабные договорные работы, к которым меня стали активно привлекать, что позволило познакомиться с интересными личностями, учеными:

- **Приваловой Ларисой Ивановной** — профессором лаборатории научных основ биологической профилактики отдела токсикологии и биопрофилактики Института профзаболеваний, для которой оказались интересны методы количественной гистологии и цитологии.
- в договорной работе по обследованию сотрудников Белоярской АЭС **Уйба Владимиром Викторовичем** — д.м.н., проф., в то время начальником медико-санитарной части № 32 Третьего главного управления при Минздраве СССР (г. Заречный, где оказался востребован метод проточной ДНК-цитометрии).



Лаборатория электронной микроскопии ЦНИЛ СГМИ, 1990 г.



С.В. Сазонов за первым Российским проточным цитометром ГОИ-ЛОМО (разработка проф. Я.Б. Барского, ГОИ, 1991 г.)



Научная конференция ЦНИЛ СГМИ, база отдыха «Селен», 1992 г.

– в рамках совместной работы по изучению лейкоза у коров с Лесотехническим институтом сотрудничали с проф. **Донник Ириной Михайловной** (также оказался востребован метод проточной ДНК-цитометрии).

Г.Я. Липатов на базе ЦНИЛ организовал собственную типографию. Начался издательский процесс. На общественных началах началась работа сначала по созданию, а затем и в качестве ответственного секретаря первого научного журнала Университета — «Вестника Уральской государственной медицинской академии». Формировались и издавались Сборники докладов научных конференций.

Параллельно продолжились научные исследования в рамках основной темы школы проф. А.П. Ястребова по изучению состояния регенераторных процессов в органах при воздействии на организм экстремальных факторов.



Медведева Светлана Юрьевна

Зав. морфологическим отделом ЦНИЛ
Кандидатская диссертация «Состояние регенераторных процессов в тонкой кишке при воздействии холода на организм», СГМИ, 1994.

В работе показано что пролиферативные процессы в кишечном эпителии угнетаются в ранние сроки воздействия (1 и 3 сутки) с последующей стимуляцией и восстановлением пролиферации (к 14 суткам).

Установлено, что угнетение пролиферативных процессов обусловлено снижением числа митозов и величины митотического индекса в клеточной популяции крипты, что приводит к уменьшению количества клеток в криптах. Получены новые данные, характеризующие состояние регенераторных процессов в тонкой кишке при действии холода на организм природных животных, обитающих в условиях холодного климата и имеющих оптимальные механизмы адаптации к указанному воздействию.

Дан количественный анализ популяции тучных клеток, содержащихся в слизистой оболочке тонкой кишки при холодом воздействии на организм.



Крохина (Блинкова) Наталья Борисовна

Научный сотрудник морфологического отдела.

Кандидатская диссертация «Возрастные особенности регенераторных процессов в печени больных хроническим активным гепатитом», УГМА, 2004.

В научной работе Крохиной Н.Б. представлены результаты комплексной оценки процессов клеточного деления, полиплоидизации и внутриклеточной регенерации в печени пациентов с хроническим гепатитом в разные возрастные периоды.

Полученные данные расширяют возможности оценки состояния регенераторных процессов в печени при гистологической диагностике хронического гепатита у пациентов различных возрастных групп.

Установлены новые закономерности представительства тучных и лимфоидных клеток в печени пациентов с хроническим гепатитом умеренной активности, определено их участие в репаративной регенерации гепатоцитов в условиях возрастной инволюции.

Проведенные исследования дают теоретическое обоснование возможностей направленной коррекции возрастных изменений регенераторных процессов при хроническом гепатите через изменение морфофункционального состояния тучных и лимфоидных клеток.

Руководителем **Детского онкогематологического центра ОДКБ 1** (г. Екатеринбург) к.м.н. **Фечиной Ларисой Геннадьевной** и по рекомендации проф. **С.В. Цвиренко** в качестве специалиста, владеющего методом проточной цитометрии, в 1995 году был приглашен для организации первой на Урале и Сибири лаборатории иммуногистохимии.

В процессе реализации данной задачи посчастливилось познакомиться с работой НИИ детской гематологии (сегодня — НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, г. Москва), его директором — академиком РАН **Румянцевым Александром Григорьевичем** и его сотрудниками. Большинство из них в совершенстве владели иностранными языками, прошли стажировку в лучших зарубежных клиниках.

Большое влияние на дальнейшее развитие исследований оказал директор детской онкологической клиники Университета (г. Гиссен, Германия) проф. **Фриц Ламперт** (F. Lampert).

Как профессор педиатрии в детской клинике Университета Юстуса Либиха в Гиссене, F.Lampert в 1983 году инициировал ежегодный Tour Reireg для поддержки детей, больных раком. В рамках этого тура знаменитости на гоночных велосипедах собрали пожертвования на сумму 13 миллионов евро. В 1996 году он получил Федеральный крест за заслуги перед иностранцами за свою медицинскую и гуманитарную помощь за рубежом. В России он был удостоен званий почетного доктора и почетного профессора Уральской медицинской академии. Детский онкологический центр в Екатеринбурге сегодня носит его имя.

Благодаря проф. Ф. Ламперту мне удалось пройти стажировку по иммуногистохимическому методу исследования в Институте патологии Университета г. Гиссен, Германия, у проф. **A.J. Boyle** (в настоящее время — директор этого Института).



Ректор УГМА проф. А.П. Ястребов вручает проф. Ф. Ламперту звание Почетного профессора Уральской медицинской академии



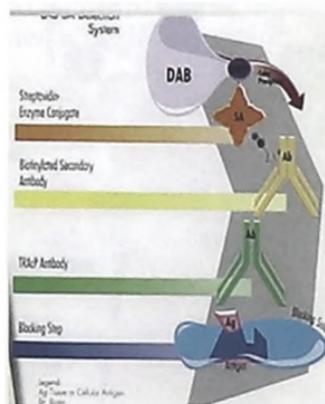
Открытие лаборатории иммуногистохимии Детского онкогематологического центра ОДКБ. Проф. Ф. Ламперт крайний слева, руководитель Центра Л.Г.Фечина, зав. лабораторией С.В.Сазонов, 1998 г.



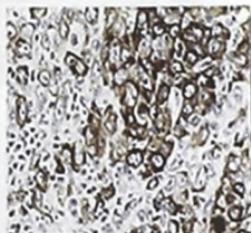
Д-р А.Ж. Воyle консультирует к.м.н. С.В. Сазонова,
Институт патологии, г. Гиссен, Германия, 1997 г.

Основные принципы иммуногистохимического метода:

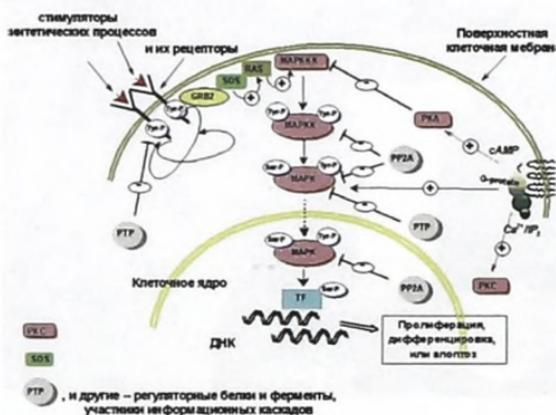
- метод основан на выявлении различных белковых молекул в клетках;
- при этом структуры в гистологическом срезе окрашиваются при их наличии, окраска позволяет видеть их присутствие непосредственно в срезе.



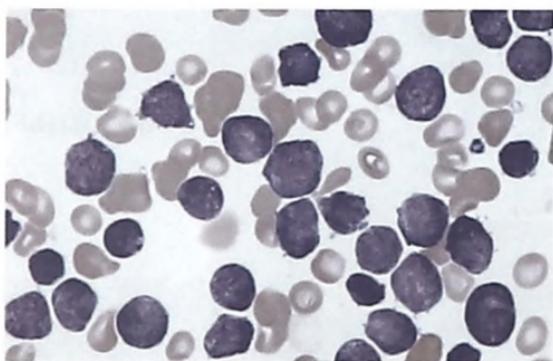
Принципы метода



С помощью метода иммуногистохимии можно изучать наличие белков как на поверхности клеток, так и в их цитоплазме и ядре, что позволяет оценивать реализацию механизмов внутриклеточной регуляции основных жизненных процессов клеток — пролиферацию, дифференцировку и апоптоз.



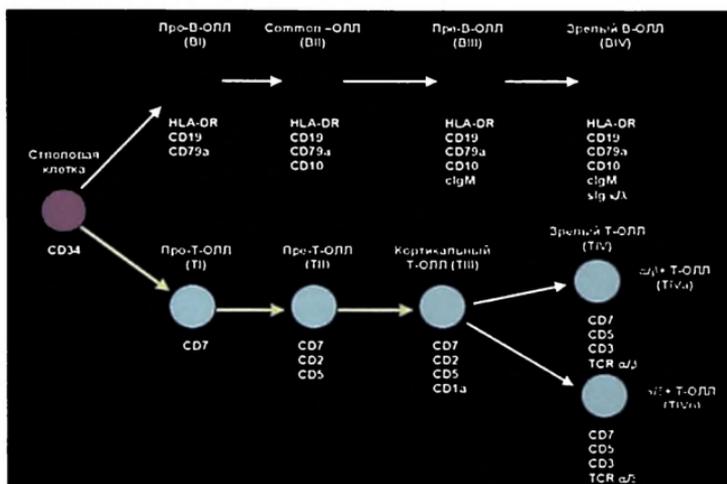
Светооптический метод не позволяет выделять подварианты заболевания. Так, для примера, в гематологии при исследовании этим методом может быть выставлен только общий диагноз «острый лейкоз».



ОЛЛ у детей, цитология, световая микроскопия

Однако по биологическим свойствам, рецепторному статусу опухолевых клеток это заболевание является неоднородным, по

сути включающим в себя разные болезни с разным прогнозом, требующим дифференцированного лечения. Внедрение в диагностику методов иммунофенотипирования, иммуногистохимии позволяет на основе особенностей рецепторного аппарата клеток выделять подтипы ОМ и лечить пациентов по разным протоколам.



ОЛЛ, иммунофенотипические подварианты

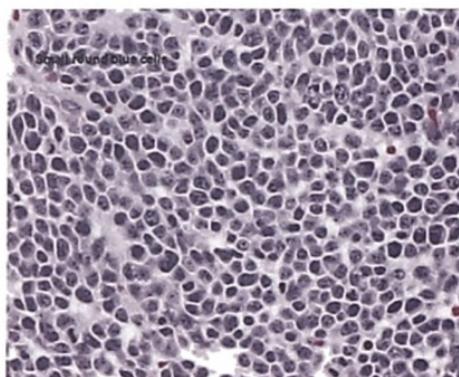
Пример удачного международного сотрудничества — создание Протокола «Москва-Берлин». Это уникальная разработка российских и немецких врачей, созданная для лечения острого лимфобластного лейкоза у детей и взрослых. Протокол был представлен в 1991 году группой ученых под руководством россиянина



Александра Карачунского и гражданина Германии Гюнтера Хенце. В основе — выявление подвариантов ОМ и назначенные дифференцированной химиотерапии.

Сегодня Протокол МБ применяют уже в 63 российских клиниках, в том числе одним из первых был именно Детский онкогематологический центр в Свердловской области. Применяя этот протокол, врачи в Российской Федерации добились практически полного излечения острого лимфобластного лейкоза у детей (до 91,3% пациентов с этим диагнозом сегодня выздоравливают).

Подобные возможности использования иммуногистохимического метода открылись при дифференциальной диагностике других опухолей, например, при диагностике мелкоклеточных опухолей.



Рабдомиосаркома (Desmin+, Myogenin+, MyoD1+)

Саркома Юинга (CD99+)

Лимфома (CD45+)

Мелкоклеточная карцинома (panCK+, Syn+, ChrA+)

Нейробластома (Syn+, PHOX2B+)

Беспигментная меланома (S100+, HMB-45+, MelanA+)

В процессе постановки метода было налажено взаимодействие с иммуногистохимическими лабораториями в Москве и Германии. Научными консультантами проекта выступили проф. Г. Хармс (один из создателей Кильской классификации злокачественных лимфом) и зав. кафедрой РНИМУ проф. Талалаев Александр Гаврилович.

Строительство нового корпуса ОЦ, отделение общей патологии

К 2005 г. оформилась необходимость создания совершенно технологически нового учреждения диагностики и лечения онкологических заболеваний у детей. Основную роль в организации и строительстве центра сыграл губернатор Свердловской области Россель Эдуард Эдгарович.



Губернатор Э.Э. Россель на открытии
Детского онкогематологического центра ОДКБ.
Фото: Сазонов С.В.

Центр был построен за полгода и открыт 3 февраля 2006 г. на областные и спонсорские деньги, без привлечения федеральных средств. Первый, так как подобного онкологического центра для больных детей в России на тот момент не было. В составе центра было развернуто отделение общей патологии (зав. отделением — д.м.н. С.В. Сазонов), в котором были представлены все современные методы диагностики онкологических заболеваний. Тогда и сегодня — это медицинское учреждение самых высоких технологий.

В составе отделения общей патологии Детского онкогематологического центра были созданы и открыты следующие лаборатории:

- проточной цитометрии — иммунофенотипирования (зав. лабораторией — к.м.н. Т.Ю. Вержбицкая);
- гистологическая лаборатория (зав. лабораторией — к.м.н. Н.Б. Крохина);
- иммуногистохимии (зав. лабораторией — к.м.н. И.Е. Валамина);
- цитогенетики (зав. лабораторией — к.б.н. С.Г. Курумчина);
- HLA-типирования (зав. лабораторией — д.м.н. Г.А. Цаур).

Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии

В 1998 г. ректором УТМА проф. А.П. Ястребовым принято решение о назначении к.м.н. С.В. Сазонова на должность заведующего кафедрой гистологии.

Начало работы в первую очередь было связано с материально-техническим переоснащением кафедры. Основными приоритетам в этом процессе стали:

- изменение лекционного курса по дисциплине: создание мультимедийных лекций, первый мультимедийный проектор в УГМА, новый полностью оснащенный лекционный зал, совершенно новый по содержанию курс;
- техническое переоснащение рабочих мест преподавателей;
- создание электронных образовательных ресурсов.

Внедрение новых методов клеточной биологии в проводимые научные исследования

На этом этапе продолжилось изучение основной тематики научной школы — репаративной регенерации при экстремальных воздействиях на организм с использованием возможностей новых поставленных диагностических технологий.



Сазонов Сергей Владимирович

Докторская диссертация, 1999 г.

В работе показано, что активность процессов физиологической и репаративной регенерации тканей изменяется при старении организма.

Установлены основные закономерности состояния пролиферативных процессов в различных тканях при возрастной инволюции, их изменения в различных органах.

Показано, что при старении во всех без исключения тканей снижается активность пролиферативных процессов.

При использовании метода проточной ДНК-цитометрии обнаружено, что в основе изменения пролиферации клеток ткани лежит торможение процессов клеточного деления за счет замедления вступления клеток в митотический цикл без изменения скорости прохождения синтетического S-периода.

Обнаружена прямая связь числа тучных клеток и активности процессов физиологической регенерации в тканях органов. Показано, что при индукции регенераторных процессов в тканях происходит их дегрануляция, в основном веществе всех тканей нарастает концентрация гистамина, а ГАГ — уменьшается.

При старении организма происходит увеличение представительства тучных клеток и лимфоцитов, инфильтрация ими тканей органов. При этом функциональная активность тучных

клеток возрастает, а морфогенетическая функция лимфоцитов достоверно не изменяется. Однако происходит торможение реализации морфогенетических свойств этих лимфоцитов непосредственно в тканях.

Обозначены возможные подходы к лекарственной коррекции обнаруженных изменений регенераторных процессов с учетом их патогенетических механизмов и их экспериментальное обоснование.

Обнаруженные закономерности прослежены не только в органах экспериментальных животных, но и при индукции регенераторных процессов в печени в больных хроническим гепатитом и в коже у больных атопическим дерматитом.

В работе широко использовались иммуногистохимические исследования состояния пролиферативных процессов, типирование лимфоидных клеток инфильтратов.

Под моим руководством начали выполняться научные работы молодыми сотрудниками кафедры.



Максимова Анастасия Владимировна

Кандидатская диссертация «Особенности репаративной регенерации печени у больных вирусным гепатитом В».

В работе широко использовались иммуногистохимические исследования состояния пролиферативных процессов в зонах ацинуса печени больных с хроническим гепатитом.

Главный вывод: регенеративный потенциал зон ацинуса печени при повреждении ее ткани при хроническом гепатите достоверно различается.



Коротких Анна Геннадьевна

Кандидатская диссертация «Роль углеродных нанотрубок в регенерации периферических нервов». Основные результаты работы:

– использование после повреждения нерва в кондуите одностенных углеродных нанотрубок оказывает влияние на скорость восстановления функции опытной конечности по сравнению с контролем;

– при использовании углеродных нанотрубок в кондуите нерва средний диаметр миелиновых нервных волокон дистального участка нерва увеличивается при сравнении с контролем;

– использование углеродных нанотрубок приводит к стимуляции нейтрофилеммоцитов, активации их пролиферации.

В работе использованы световая микроскопия, морфометрический метод, иммуногистохимический метод исследования, электронная микроскопия.

Внедрение новых методов исследования в практическое здравоохранение

Совместные исследования с НИИ дерматологии и иммунопатологии (г. Екатеринбург):

– атопический дерматит, подтипы (д.м.н. **Кунгуров Николай Васильевич**); проведенные исследования позволили среди всех больших атопическим дерматитом выделить три группы пациентов по варианту течения процесса;

– злокачественные лимфомы кожи (д.м.н. **Кохан Муза Михайловна**) — исследование клеток инфильтрата кожи с использованием проточной цитометрии и иммуногистохимии на основе панели МКА: CD45, CD3, CD4; CD8, CD16+56, CD19, CD95, Ki67, p53;

– установлены особенности субпопуляционных соотношений лимфоцитов, формирующих дермальный инфильтрат при эритродермиях (к.м.н. **Куклин Игорь Александрович**).

Разработана новая медицинская технология диагностики злокачественных лимфом кожи, разработаны практические рекомендации для врачей.



**Спектор Семен
Исаакович — первый
директор Института**

В 2007 г. был приглашен директором Института медицинских клеточных технологий (Екатеринбург) Спектор Семеном Исааковичем для организации новой лаборатории.

Организация патологоанатомического отделения Института, 2008 г.

Организованы и запущены новые лаборатории:

– иммуногистохимии;

– молекулярно-генетических исследований — ISH (впервые поставлена технология гибридизация *in situ* на Урале);

– референсная лаборатория является со-

ставной частью системы референсных исследований в Российской Федерации под руководством главного патологоанатома МЗ РФ академика РАН **Франка Георгия Авраамовича**.

– как руководитель регионарной референсной лаборатории вошел в состав Проблемной комиссии экспертного совета в сфере здравоохранения Минздрава РФ по специальности «Патологическая анатомия».

Учебно-методическая деятельность

Написаны и изданы монография, методические рекомендации для врачей «Патологоанатомическое исследование инвазивного рака молочной железы» (соавторы **Пожариский Казимир Марианович**, **Кудайбергенова А.Г.**, **Савелов Н.А.**, **Гриневиц В.Н.**).

В дальнейшем эти методические рекомендации вошли в профильный раздел клинических рекомендаций Российского общества онкомаммологов (РООМ) по диагностике и лечению рака молочной железы, а также в справочно-информационное издание РООМ «Золотой стандарт» диагностики и лечения рака молочной железы, 2021 г. (42 соавтора).



Маммологический центр г. Екатеринбурга (ГКБ № 40)

Зав. центром — зав. кафедрой онкологии и радиологии УГМУ, заслуженный врач РФ, д.м.н., проф. **Демидов Сергей Михайлович**. Научное направление кафедры онкологии — диагностика и лечение предраковых заболеваний молочной железы, вторичная профилактика рака молочной железы, органосберегающие технологии.

Оформилось новое совместное научное направление кафедр гистологии и онкологии УГМУ — исследование рецепторного аппарата опухолевых клеток РМЖ, работа внутри-

клеточных сигнальных путей по регуляции пролиферации, апоптоза, дифференцировки.

Прикладное значение:

- внедрение органосохраняющих технологий при хирургическом лечении пациенток с раком молочной железы после определения особенностей рецепторного аппарата опухолевых клеток, индивидуальный подбор применяемой химиотерапии;
- мультидисциплинарный подход.

Проводимые исследования и их результаты были отмечены премией имени В.Н. Татищева и Г.В. де Генина в 2013 г. «За заслуги в области науки, техники, охраны окружающей среды и медицины» за работу «Технология организации высокоспециализированной медицинской помощи пациенткам с раком молочной железы» (в соавторстве с зав. кафедрой онкологии УГМУ проф. С.М. Демидовым, к.м.н. Д.А. Демидовым, к.б.н. А.А. Бриллиант).



Дальнейшие проводимые научные исследования кафедр гистологии и онкологии УГМУ направлены:

- исследование рецепторного аппарата опухолевых клеток РМЖ;
- изучение работы внутриклеточных сигнальных путей с целью определения чувствительности опухолевых клеток рака молочной железы к проводимой химиотерапии.



Бриллиант Александр Александрович

Тема диссертационного исследования — «Связь рецепторного статуса клеток инфильтративной карциномы молочной железы с уровнем пролиферативной активности».

В работе показано, что состояние пролиферативных процессов в инфильтративной карциноме молочной железы связано с особенностями рецепторного аппарата клеток опухоли.

Прикладное значение: обнаруженные различия уровней пролиферации между подтипами, связанные с различиями в рецепторном аппарате опухолевых клеток, позволяют не только уточнить внутриклеточные механизмы клеточной пролиферации в опухолевой ткани, но и рекомендовать учет их как дополнительный диагностический критерий на соот-

ветствие уровня пролиферации рецепторному статусу опухолевых клеток внутри каждого подтипа.

По материалам работы издана монография, получившая Диплом I степени в конкурсе «Ученые УГМУ — здравоохранению Урала, 2014», в номинации «Лучшие научные издания».



Засадкевич Юлия Михайловна

Диссертационное исследование по теме «Роль эпителиальных E- и P-кадгеринов в реализации внутриклеточных механизмов регуляции опухолевого роста».

В работе показано, что при развитии опухоли на клетках выявляется коэкспрессия E- и P-кадгеринов, запуск каскада сигнальных путей; высвобождение внутриклеточных β и p120-катенинов из кадгерин-катениновых комплексов; обнаружен запуск сигнального пути Wnt, приводящего к стимуляции пролифе-

рации и инвазии клеток опухоли, а также сигнального пути с участием RhoGTPаз, приводящего к увеличению подвижности

и миграции опухолевых клеток; запуск эпителиально-мезенхимального перехода начинается с потери опухолевыми клетками экспрессии E-кадгерина, появлением экспрессии виментина в цитоплазме опухолевых клеток и появлением структурных основ их подвижности, миграции, инвазии и как итог — формированием регионарных метастазов.

Прикладное значение: при канцерогенезе появляются внутриклеточные механизмы, используемые ранее в эмбриогенезе, но в более поздние стадии развития вследствие супрессии генов — заблокированные.

По материалам работы издана монография, получившая Диплом I степени в конкурсе «Ученые УГМУ — здравоохранению Урала, 2016» в номинации «Лучшие научные издания»; получена Стипендия Президента РФ.



Коньшев Константин Вячеславович

Тема диссертационного исследования — «Изменение рецепторного аппарата клеток карциномы молочной железы при регионарном метастазировании», 2018.

В работе проанализированы особенности изменения рецепторного аппарата опухолевых клеток инвазивного неспецифического рака молочной железы при регионарном метастазировании опухоли; показано, что взаимодействуя с активаторами транскрипции гена *ErbB2*, рецепторы к эстрогену при высоком уровне экспрессии подавляют экспрессию онкобелка HER2 на мембране опухолевых клеток при метастазировании.

Прикладное значение: при регионарном метастазировании РМЖ происходят изменения статусов иммуногистохимических маркеров, результат исследования которых зачастую определяет клинические решения при ведении пациентов.

По материалам работы издана монография, получившая Диплом I степени в конкурсе «Ученые УГМУ — здравоохранению Урала, 2017» в номинации «Лучшие научные издания»; получена Стипендия Губернатора СО, 2016-2018 г. и Стипендия Президента РФ на 2019-2021 гг.



Новикова Евгения Александровна

Тема диссертационной работы — «Экспрессия фермента топоизомераза-II α в клетках карциномы молочной железы». В работе показано, что фермент топоизомераза-II α выступает в качестве главного регулятора клеточного цикла, где ее роль состоит в декатенации хроматина. Осуществляя АТФ-зависимое расщепление обеих цепей молекулы ДНК с переносом их через разрыв и последующим лигированием, что является ключевым механизмом, необходимым для осуществления

фазы G2 и M; при иммуногистохимическом исследовании обнаружено, что развитие опухолевого процесса сопровождается увеличением количества клеток, экспрессирующих фермент топоизомераза-II α ; в клетках инвазивного неспецифического типа рака молочной железы повышение уровня экспрессии Top-II α связано с высокой пролиферативной активностью опухоли (Ki-67>20%), отсутствием гормональных рецепторов и гиперэкспрессией белка HER2/neu вне зависимости от амплификации его гена.

Прикладное значение: гиперэкспрессия TOP в опухолевой клетке является мишенью для назначения препаратов, ингибирующих Top-II α в ходе репликации ДНК, что приводит к образованию нестойких комплексов, включающих в себя препарат, Top-II α и нить ДНК, запускающих процесс апоптоза в пролиферирующих опухолевых клетках.

Быстрова (Аругюнян) Екатерина Владимировна

Тема диссертационного исследования — «Особенности амплификации гена Top2a в клетках карциномы молочной железы». В работе показано, что TopoII α -белок с ферментативной активностью кодируется геном TOP2A, расположенным на 17q21–22; что уровень экспрессии Topo2 α , характерный для неизмененной ткани молочной железы (0-3%), встречается в 11,5% случаев



РМЖ и выявлен только в случаях с нормальным статусом гена *Top2a*; в случае амплификации *TOP* гиперэкспрессия *Top2a* наблюдается в 100% случаев; Прикладное значение: изменения в гене *TOP2A* (амплификации и/или делеции) взаимосвязаны с чувствительностью опухоли к препаратам — ингибиторам *TopIIa*.

Казанцева Наталья Владимировна



Тема диссертационного исследования — «Особенности величины пула *ALDH1* + опухолевых стволовых клеток в иммуногистохимических подтипах инвазивного рака молочной железы».

В работе показано, что начинающийся инвазивный рост опухоли сопровождается появлением признаков, характерных для эпителиально-мезенхимального перехода; такие клетки имеют промежуточный эпителиально-мезенхимальный фенотип, что позволяет им дифферен-

цироваться как в эпителиальные, так и в клетки с признаками мезенхимального фенотипа; могут поддерживать свою популяцию (*self-renewal*); способны к последующей дифференцировке в опухолевые клетки; начинают экспрессировать ферменты (например — *ALDH1*), выявляемые ранее только в эмбриональном периоде развития.

Прикладное значение: из-за молекулярно-биологических различий свойств опухолевых клеток и *ОСК*, последние обладают повышенной резистентностью к проводимым лечебным процедурам, включая химио- и радиотерапию, в результате чего именно они могут сохраняться и быть источником рецидива опухоли после первоначального вроде бы успешного лечения.

Выполнение Государственного задания УГМУ на 2018-2021 гг.

Научные руководители проф. С.В. Сазонов и проф. С.М. Демидов. Номер государственного учета: АААА-А18-118041990023-4 «Технология персонафицированного определения чувствительности опухоли к неоадьювантной химиотерапии молекулярно-генетических подтипов рака молочной железы с использованием клеточных культур». Коллектив исследователей:



**Шамшурина
Елена Олеговна**
к.м.н., доцент
кафедры
гистологии



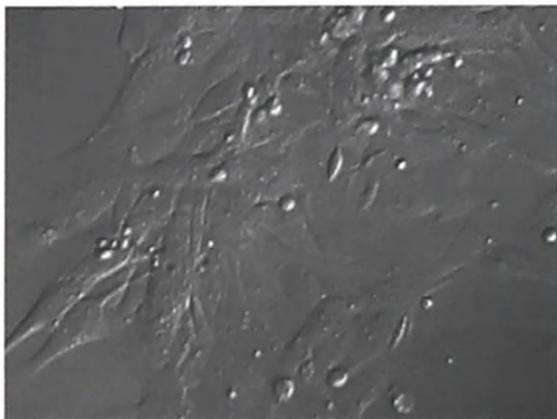
**Могиленских
Анна Сергеевна**
аспирант 3 года
обучения



**Гребенюк
Екатерина
Владимировна**
аспирант 2 года
обучения

Прикладное значение:

- получение первичных культур клеток рака молочной железы от пациенток с последующим изучением закономерностей изменений рецепторного аппарата клеток при культивировании;
- определения устойчивости химиопрепаратов, при которой опухоль, полученная из образца пациентки, будет представлять собой индивидуальную клеточную линию;
- на данной клеточной линии планируется протестировать чувствительность к нескольким схемам терапии, назначаемых в зависимости от суррогатного молекулярно-биологического подтипа опухоли;
- на основе полученных при выполнении работы результатов будут сформированы рекомендации по назначению лекарственных препаратов и их комбинаций, которые продемонстрировали максимальную эффективность в тестах *ex vivo*.



Культура клеток карциномы молочной железы, 3 пассаж,
микроскопия по методу светлого поля; ув. x 400

Организационно-методическая работа

Проф. С.В. Сазонов и начальник юридического отдела Института медицинских клеточных технологий магистр права **Солоницына Любовь Анатольевна** 06.03.2014 г. в Государственной Думе Российской Федерации привлекались к работе Комитета по науке и наукоемким технологиям «О совершенствовании законодательного обеспечения развития биотехнологий в рамках реализации Послания Президента Российской Федерации Федеральному Собранию» в связи с разработкой **Федерального закона от 23 июня 2016 г. N 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах»**. (Председатель – Черешнев Валерий Александрович.)



Екатеринбург
2021

X МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ



КЛЕТОЧНЫЕ
ТЕХНОЛОГИИ —
ПРАКТИЧЕСКОМУ
ЗДРАВООХРАНЕНИЮ

Участие в работе Оргкомитета Ежегодной Межрегиональной конференции «Клеточные технологии — практическому здравоохранению» проводится совместно Уральским государственным медицинским университетом и Институтом медицинских клеточных технологий.

Участие в работе диссертационных советов

Член защитного совета:

– ДС 21.2.074.03 при Уральском государственном медицинском университете, г. Екатеринбург;

– ДС 21.2.049.02 при Оренбургском государственном медицинском университете, г. Оренбург.

Участие в работе научных журналов

Член редакционного совета журналов списка ВАК:



**«Вестник Уральской медицинской академической науки»,
Екатеринбург**

Гены & Клетки

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



- Транслокация генов в канцерогенез
- Генетические модификации животных продуктов, получаемые из клеток: плюсы при пищевой безопасности, риски для здоровья человека
- Биопечать: биологические основы, применение в медицине, риски и безопасность в триггерных аспектах технологии и в области ее использования
- Искусственный интеллект в геномных исследованиях с компьютерным использованием данных в области науки, образования, экономики
- Промышленные проблемы: качество приемыма в Российской Федерации при патентовании и защите интеллектуальной собственности в медицине

**«Гены и Клетки» (Scopus),
Москва**

Наукометрические показатели

Всего по научным исследованиям опубликовано 574 научных работы, монографий — 12, клинических рекомендаций для врачей — 6, патентов — 43. Индекс Хирша РИНЦ — 16.

Общественное признание

Грамота ректора УГМУ — 3; грамота директора ИМКТ — 2; грамота министра здравоохранения Свердловской области — 2; грамота главного федерального инспектора УрФО, грамота Губернатора Свердловской области, грамота министра образования и науки Свердловской области, грамота Законодательного собрания Свердловской области, Премия Татищева и де Генина, 2011 г.

Конкурс «Ученые УГМУ — здравоохранению Урала»

В разные годы в номинации «За инновационный образовательный проект» получено 4 награды; «За научные публикации» — 2 награды; за монографии — 5, «За руководство диссертационным исследованием» — 4 награды.

Лучший профессор УГМУ — 2018.

Связь научных исследований и развитием новых образовательных технологий

Премия Координационного совета в области образования «Здравоохранение и медицинские науки» РФ в номинации «За лучшую практику учебно-методического сопровождения образовательных программ» за «Электронный образовательный ресурс по гистологии для дистанционного обучения студентов медицинских вузов в условиях пандемии Covid-19», Сеченовский медицинский университет, г. Москва, Россия, 2021 г. (председатель Совета ректоров — П.В. Глыбочко).

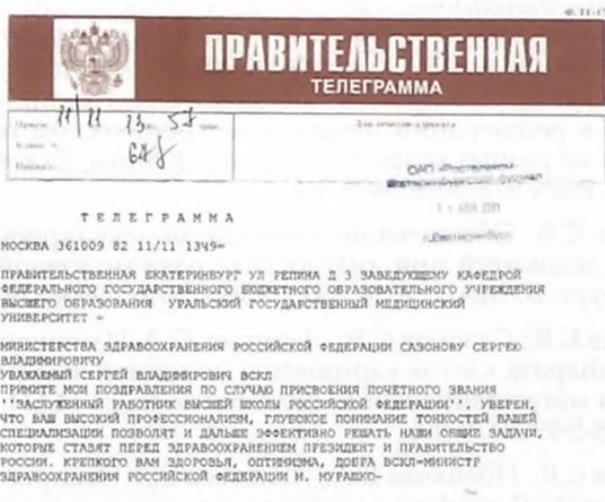
Диплом «Золотая кафедра России». Победитель конкурса «Золотой фонд отечественной науки» (РАЕН, 2021 г.) (президент Российской академии естествознания М.Ю. Ледванов).

Победитель российского Конкурса «Золотые имена Высшей школы», 2021 г. (Министр науки и высшего образования РФ — В.Н. Фальков).

Почетное звание «Заслуженный работник высшей школы РФ», 2021 г. (Указ Президента Российской Федерации В.В. Путина № 623 от 8 ноября 2021 г.).



Вручение Почетного звания «Заслуженный работник высшей школы РФ» Губернатором Свердловской области Е.В. Куйвашевым



**Поздравительная правительственная телеграмма
Министра здравоохранения Российской Федерации М.А. Мурашко**

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Монографии

1. Сазонов С. В. Иммуногистохимическая диагностика рака молочной железы. LAP Lambert Academic Publishing, Германия, 2013, 140 с. ISBN: 978-3-659-48953-2.
2. Сазонов С.В., Бриллиант А.А. Рецепторы клеток карциномы молочной железы и ее пролиферация. LAP Lambert Academic Publishing, Германия, 2014, 119 с. ISBN: 978-3-659-18691-2.
3. Демидов С.М., Демидов Д.А., Сазонов С.В. Методы вторичной профилактики рака молочной железы. LAP Lambert Academic Publishing, Германия, 2014, 107 с. ISBN: 978-3-659-57706-2.
4. Солоницына Л.А., Сазонов С.В., Леонтьев С.Л. Проблемы правового регулирования клеточных технологий в Российской Федерации. LAP Lambert Academic Publishing, Германия, 2014, 110 с. ISBN: 978-3-659-28393-2.
5. Демидов С.М., Демидов Д.А., Сазонов С.В. Диагностика и лечение предраковых заболеваний молочной железы. LAP Lambert Academic Publishing, Германия, 2014, 220 с. ISBN 978-3-659-63738-4.
6. Сазонов С.В., Засадкевич Ю.М., Леонтьев С.Л. Роль эпителиальных E- и P-кадгеринов в реализации внутриклеточных механизмов регуляции опухолевого роста. ИМКТ, Малахит, Екатеринбург, 2016, 110 с. ISBN 978-5-9908479-0-3.
7. Блинкова Н.Б., Сазонов С.В., Леонтьев С.Л. Полиплоидия гепатоцитов в регенерации печени при хроническом гепатите у пациентов из разных возрастных групп. Юника, Екатеринбург, 2017, 106 с. ISBN 978-5-9908479-3-4.
8. Сазонов С.В. Обеспечение качества молекулярно-биологических исследований при диагностике рака молочной железы. Екатеринбург, ВУМАН, 2018. 152 с. ISBN: 978-5-9908479-6-5.
9. Конышев К.В., Сазонов С.В., Леонтьев С.Л. Изменение рецепторного аппарата клеток карциномы молочной железы при регионарном метастазировании. Екатеринбург, ВУМАН, 2019. 116 с. ISBN: 978-5-9908479-9-6.
10. Сазонов С.В., Новикова Е.А., Леонтьев С.Л. Экспрессия белка топоизомераза-II альфа в клетках карциномы молочной железы. Екатеринбург, ВУМАН, 2020, 134 с. ISBN: 978-5-9908479-8-9.

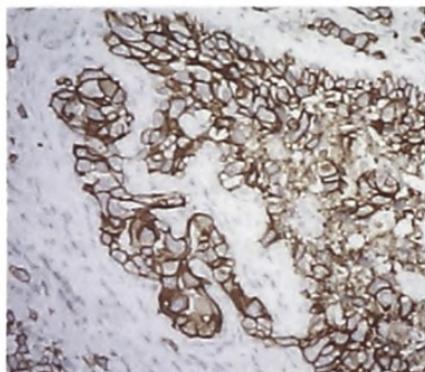
11. Семиглазов В.Ф., Палтуев Р.М., Апанасевич В.И., Артамонова Е.В., Бесова Н.С., Божок А.А., Бусько Е.А., Высоцкая И.В., Горбунова В.А., Гриневиц В.Н., Дашян Г.А., Ермощенко М.В., Захарова Н.А., Зернов К.Ю., Закиряходжаев А.Д., Константинова М.М., Корицова Л.И., Колядина И.В., Комяхов А.В., Криворотько П.В., Кудайбергенова А.Г., Латипова Д.Х., Летагин В.П., Любченко Л.Н., Манихас А.Г., Манихас Г.М., Маслюкова Е.А., Новиков С.Н., Орлова Р.В., Параконная А.А., Портной С.М., Родионов В.В., Сазонов С.В., Семенова А.И., Семиглазов В.В., Семиглазова Т.Ю., Топузов Э.Э., Трофимова О.П., Ходоркович О.С., Черенков В.Г. «Золотой стандарт 2020» диагностики и лечения рака молочной железы. Изд-во: ИД «АБВ-пресс», Москва 2020, 148 с. ISBN 978-5-903018-99-4.

12. Палтуев Р.М., Апанасевич В.И., Артамонова Е.В., Бесова Н.С., Божок А.А., Бусько Е.А., Высоцкая И.В., Горбунова В.А., Гриневиц В.Н., Дашян Г.А., Ермощенко М.В., Захарова Н.А., Зернов К.Ю., Закиряходжаев А.Д., Константинова М.М., Корицова Л.И., Колядина И.В., Комяхов А.В., Криворотько П.В., Кудайбергенова А.Г., Латипова Д.Х., Летагин В.П., Любченко Л.Н., Манихас А.Г., Манихас Г.М., Маслюкова Е.А., Новиков С.Н., Орлова Р.В., Параконная А.А., Портной С.М., Родионов В.В., Сазонов С.В., Семенова А.И., Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Семиглазова Т.Ю., Топузов Э.Э., Трофимова О.П., Ходоркович О.С., Черенков В.Г. Золотой стандарт профилактики, диагностики и лечения рака молочной железы. Изд-во: ИД «АБВ-пресс», Москва, 2021, 156 с. ISBN 978-5-6044613-3-4.

ПОСЛЕСЛОВИЕ

Успех складывается из тысяч усилий...

Ваш С.В. Сазонов



**Иммуногистохимическое исследование; ув. 400.
Препарат К.В. Коньшева**



**Человек, преодолевающий препятствие
(источник фото: hr-portal.ru)**

Редактор Е. Бортникова, дизайн, верстка И. Иванов
Подготовлено в печать:
ООО «Информационно-издательский центр «Знак качества»
г. Екатеринбург, ул. Рассветная, 13.
Тел.: +7 (980) 908-01-51
Подписано в печать 11.05.2022. Формат 60 × 84/16.
Бумага офсетная. Печать цифровая. Усл. печ. лист 2,1.
Тираж 100 экз. Заказ № 305.