

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной деятельности
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
доктор медицинских наук, профессор



Т.А. Демура

25.12 20 24 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)**

на основании решения заседания Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Клинико-морфологическая оценка прогноза течения и эффективности лечения рака простаты путем определения гликолитического фенотипа опухолевых клеток» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена в Институте урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Вовденко Станислав Викторович, 1995 года рождения, гражданство Российской Федерации, окончил федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) в 2018 году по специальности «Лечебное дело».

В 2020 году зачислен в число аспирантов 1-ого курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по направлению 31.06.01 Клиническая медицина. Отчислен из аспирантуры в 2023 году в связи с окончанием обучения.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов №2021/Ао выдана в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2023 года работает в должности младшего научного сотрудника Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по настоящее время.

Научный руководитель:

Безруков Евгений Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, профессор Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Клинико-морфологическая оценка прогноза течения и эффективности лечения рака простаты путем определения гликолитического фенотипа опухолевых клеток», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.13. Урология и андрология, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Выполненная соискателем работа является законченным научно-квалификационным трудом и соответствует всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

В исследовании отражены результаты улучшения стратификации риска и прогнозирования сроков безрецидивной выживаемости пациентов после радикальной простатэктомии.

В работе был проведен анализ данных экспрессии ряда маркеров метаболизма опухолевых клеток (MCT1, MCT4, GLUT1, CAIX, FASN, LDH5, GLS) путем иммуногистохимического исследования послеоперационного материала 90 пациентов после радикальной простатэктомии. В течение 5 лет после операции выполнялось наблюдение с целью определения факта биохимического рецидива (увеличение простат-специфического антигена >0.2 нг/мл).

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Рак предстательной железы занимает лидирующую позицию среди самых распространенных онкологических заболеваний у пожилых мужчин. Прогноз заболевания определяется такими факторами, как стадия, морфологические особенности опухоли, в частности, степень её дифференцировки, а также уровень простат-специфического антигена в крови. Однако, несмотря на достижения в области диагностики, всё ещё часто наблюдаются случаи лечения пациентов с клинически незначимым раком простаты и позднее выявляются его агрессивные формы, которые требуют дополнительных методов терапии. Поиск новых, более точных методов диагностики клинически значимого рака предстательной железы сейчас особенно актуален. Определение гликолитического фенотипа раковых клеток предстательной железы может стать перспективным маркером для оценки риска и выбора дальнейшей стратегии лечения.

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Автор внес значительный личный вклад на всех этапах исследования, включая аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по теме, разработку дизайна исследования, сбор и анализ первичной документации, статистическую обработку результатов, анализ и интерпретацию данных, а

также формулирование выводов и практических рекомендаций. Он непосредственно участвовал в проверке результатов, в проведении иммуногистохимических исследований, в послеоперационном наблюдении за пациентами и подготовке ключевых публикаций по итогам работы. Личный анализ автора охватывал данные по экспрессии биомаркеров, клинические сведения и факты биохимического рецидива после операции.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

В исследование включено 90 пациентов, что является достаточным количеством для получения статистически значимых результатов при уровне значимости 0,05 и статистической мощности 80%.

Была выполнена оценка статистически значимых связей между данными экспрессии маркеров метаболизма и клиническими параметрами, проведен корреляционный анализ, составлены прогностические модели для определения вероятности развития биохимического рецидива после радикальной простатэктомии для отдельных метаболических маркеров.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ StatTech 3.0.9 и IBM SPSS Statistics 26. Уровень значимости был установлен на $p < 0,05$. Были рассчитаны среднее арифметическое, медиана и стандартные отклонения параметров. Проверка нормальности распределения выполнялась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. В случае ненормального распределения данные описывались через медиану и квартильный размах. Сравнение групп проводилось с помощью U-критерия Манна-Уитни (для двух групп) и критерия Краскела-Уоллиса (для трех и более групп), апостериорные сравнения — с помощью критерия Данна. Корреляционный анализ выполнялся с использованием коэффициентов Пирсона и Спирмена. Прогнозирование исходов основывалось на логистической регрессии и анализе ROC-кривых. Выживаемость пациентов оценивалась по методу Каплана-Мейера.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Был проведен анализ метаболического профиля аденокарциномы простаты с использованием панели биомаркеров: MCT1, MCT4, GLUT1, CAIX, FASN, LDH5 и GLS. Выявлена связь между уровнем их экспрессии и стадией болезни, степенью злокачественности по классификации ISUP, наличием биохимического рецидива после радикальной простатэктомии, а также другими клиничко-морфологическими характеристиками. Это исследование экспрессии метаболических маркеров позволило лучше понять изменения, происходящие в ткани аденокарциномы простаты при различных уровнях злокачественности.

В ходе исследования была получена информация об особенностях метаболизма аденокарциномы простаты различной степени злокачественности. Так, было определено, что с ростом злокачественности клеток аденокарциномы простаты снижается интенсивность синтеза жирных кислот, растет интенсивность глутаминализа, а лактат, являясь основным энергетическим субстратом при низкой степени злокачественности, уступает свое место глюкозе вместе с увеличением балла по ISUP. Была выявлена корреляция между экспрессией глутаминазы и преобладанием стромальной экспрессии MCT4 над паренхиматозной с развитием биохимического рецидива в течение 5 лет после радикальной простатэктомии ($r=0.385$, $p<0.01$, $r=0.403$, $p<0.001$ соответственно). Также, преобладание стромальной экспрессии MCT4 над паренхиматозной являлось предиктором худшей безрецидивной пятилетней выживаемости ($p<0.001$).

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Определение экспрессии переносчиков монокарбоксилатов 4 типа (MCT4) в строме и паренхиме аденокарциномы простаты может служить дополнительным методом для оценки риска биохимического рецидива и прогнозирования безрецидивной выживаемости пациентов после радикальной простатэктомии. Прогностическая модель, учитывающая экспрессию глутаминазы в опухолевой ткани, также может использоваться для стратификации риска рецидива после операции. Модель, основанная на

соотношении экспрессии MCT4 в строме и паренхиме опухоли, особенно у пациентов с аденокарциномой ISUP 1-2, может помочь в оценке риска рецидива. Экспрессию маркеров MCT1, MCT4, GLUT1, FASN и GLS можно рассматривать как дополнительный инструмент для выбора дальнейшей тактики лечения после радикальной простатэктомии, учитывая их связь с ключевыми клинικο-морфологическими параметрами.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Результаты проведенной научной работы позволили получить дополнительную информацию об особенностях метаболизма аденокарциномы простаты различной степени злокачественности. Полученные данные позволяют дополнить имеющуюся информацию об изменении энергетического метаболизма в клетках с высоким уровнем злокачественности, а также об их взаимодействии с окружающими соединительнотканными клетками – канцер-ассоциированными фибробластами. Также, в клинической практике, метод определения метаболического фенотипа, может быть использован в качестве дополнительного инструмента стратификации риска, что позволит улучшить результаты лечения пациентов с раком предстательной железы после радикальной простатэктомии.

Материалы диссертационной работы отражены в ведущих российских и зарубежных изданиях: опубликованы 3 статьи в журналах, индексируемых в международных базах (Scopus, PubMed).

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные научные положения, выводы и практические рекомендации кандидатской диссертационной работы Вовденко Станислава Викторовича внедрены в лечебный процесс Клиники урологии имени Р.М. Фронштейна УКБ №2 Клинического центра ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Акт № 481 от 10.09.2024 г.

Основные научные положения, выводы и практические рекомендации кандидатской диссертационной работы Вовденко Станислава Викторовича внедрены в учебный процесс Института Урологии и репродуктивного здоровья

человека ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Акт №491 от 10.09.2024 г.

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Постановили: принять к сведению исследование в рамках диссертационной работы «Клинико-морфологическая оценка прогноза течения и эффективности лечения рака простаты путем определения гликолитического фенотипа опухолевых клеток» (исполнитель – Вовденко Станислав Викторович). Выписка из протокола № 34-20 очередного заседания Локального этического комитета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) от 09.12.2020 г.

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.13. Урология и андрология, пункту №2: «разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики урологических и андрологических заболеваний».

- **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам исследования автором опубликовано 3 работы, в том числе 3 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах (Scopus, PubMed), из них 1 обзорная статья.

Научные статьи в научных изданиях, включенных в международные, индексируемые базы данных (Scopus, PubMed):

- 1) С.В. Вовденко, А.О. Морозов, С.Т. Авраамова, Н.С. Александров, Н.В. Жарков, В.С. Саенко, Е.А. Коган, Е.А. Безруков / Роль экспрессии монокарбоксилатов первого и четвертого типов (MCT1, MCT4) опухолевыми и стромальными клетками рака простаты в определении прогноза заболевания и эффективности радикального лечения // Урология. – 2022. – № 5. – С. 64-70. (ВАК, RSCI, Scopus, Pubmed)

2) Вовденко С.В., Морозов А.О., Авраамова С.Т., Александров Н.С., Жарков Н.В., Козлов В.В., Коган Е.А., Безруков Е.А. Роль экспрессии переносчика глюкозы первого типа (GLUT1) и карбоновой ангидразы 9 типа (CAIX) тканью аденокарциномы простаты в определении прогноза заболевания и эффективности радикального лечения. Вестник урологии. 2022;10(4):13-20. (BAK, RSCI, Scopus)

3) Vovdenko S, Morozov A, Ali S, Kogan E, Bezrukov E. Role of monocarboxylate transporters and glucose transporters in prostate cancer. Urologia. 2023 Aug;90(3):491-498. doi: 10.1177/03915603221111125. Epub 2022 Jul 28. PMID: 35903832. (Scopus, Pubmed) – обзорная статья

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

- 1) XXIV Конгресс РОУ (Екатеринбург, 2024 г.)
- 2) XXIII Конгресс РОУ (Казань, 2023 г.)
- 3) II Евразийский Конгресс Урологов (Уфа, 2023 г.)
- 4) XVI Международный конгресс РООУ (Москва, 2022 г.)
- 5) V Юбилейный Международный Форум Онкологии и Радиотерапии (Москва, 2022 г.)

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на автора(ов).

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Вовденко Станислав Викторович на тему «Клинико-морфологическая оценка прогноза течения и эффективности лечения рака простаты путем определения гликолитического фенотипа опухолевых

клеток» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.13. Урология и андрология.

Заключение принято на заседании Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 22 чел.

Результаты голосования: «за» – 22 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 26 от 8 октября 2024 г.

Председательствующий на заседании

Доктор медицинских наук,
профессор Института урологии
и репродуктивного здоровья человека
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)



Е.В. Шпоть