

## УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-исследовательской  
работе ФГАОУ ВО Первый МГМУ  
им. И.М.Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет)  
кандидат медицинских наук, доцент

Бутнару Д.В.



20 сент 2021 г.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

на основании решения совместного расширенного заседания кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии и кафедры патологической анатомии имени академика А.И. Струкова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Диссертация «Значение PD-L1 сигнального пути в прогрессии основных молекулярных типов мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря» выполнена на кафедрах оперативной хирургии и топографической анатомии и патологической анатомии имени академика А.И. Струкова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).  
Жданов Павел Николаевич, 1977 года рождения, гражданин РФ, окончил государственное образовательное учреждения высшего профессионального

образования Новосибирскую государственную медицинскую академию Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2000 году по специальности «Лечебное дело».

С 2021 г. по настоящее время прикреплен для подготовки диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук к кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Справка о сдаче кандидатских экзаменов №1277/Аэ от 27.05.2021 года выдана в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2020 года работает в должности врача-патологоанатома патологоанатомического отделения в государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения города Москвы» по настоящее время.

**Научный руководитель:** Блинова Екатерина Валериевна - доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

**Научный консультант:** Демура Татьяна Александровна - доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патологической анатомии имени академика А.И. Струкова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского 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 «Значение PD-L1 сигнального пути в прогрессии основных молекулярных типов мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря», представленного на соискание



ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 - Патологическая анатомия принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Выполненная работа представляет собой законченную, самостоятельную научно-квалификационную работу, объединенную общей идеей, которой присущи признаки внутреннего смыслового единства, направленную на решение актуальной задачи современной патологической анатомии по определению прогностической роли степени активности PD-L1 сигнального пути в прогрессии мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Рак мочевого пузыря занимает третье место в структуре неоплазий мочевыводящих путей и обладает неблагоприятным прогнозом как для выздоровления, так и для жизни пациентов. Несмотря на то, что в настоящее время в мире существуют общепринятые подходы к патологоанатомической классификации опухоли и стратификации пациентов по факторам риска, молекулярно-генетическое разнообразие неоплазии диктует необходимость определения надежных маркеров прогнозирования прогрессии и исхода опухолевого процесса. Современная фундаментальная и клиническая медицина продолжает испытывать острую нехватку надежных прогностических систем, позволяющих предсказывать клинические варианты течения онкологических заболеваний, их исходы, а также вероятный ответ на тот или иной вид лечебного воздействия. Сложившаяся ситуация при этом не отражает в целом высокий уровень развития молекулярной биологии, генетики, молекулярной патологии, за последние 10-20 лет идентифицировавших целые ансамбли внутри и внеклеточных сигнальных механизмов, участвующих как в формировании опухоли, так и в опухолевой прогрессии – росте, инвазии и метастазировании. До настоящего времени, данные о роли PD-L1 сигнального пути в МНИ РМП остаются противоречивыми. В связи с этим, изучение прогностической роли PD-L1 сигнального пути является актуальной задачей

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

Жданов П.Н. лично сформулировал рабочую гипотезу, научно обосновал целесообразность изучения прогностической роли PD-L1 сигнального пути в качестве потенциального предиктора прогрессии мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря, разработал план диссертации. Он сформулировала методическую основу работы; осуществил сбор научного материала, провел статистический анализ результатов исследования, написал рукопись диссертации и автореферата, непосредственно участвовал в подготовке статей. Автором лично проведена проводка, подготовка, окрашивание и анализ микропрепаратов опухолевой ткани, выполнены молекулярно-генетические исследования экспрессии микроРНК и гена FGFR3, лично автором проведены эксперименты на лабораторных животных по формированию гуманизированной платформы для изучения механизмов опухолевой прогрессии

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность полученных в диссертации результатов подтверждается тем, что экспериментальные данные отвечают требованиям, предъявляемым к доклиническим и клиническим исследованиям с использованием биоматериалов человека и животных. Методы экспериментального исследования *in vivo* и *in vitro* и его объем, примененные для обоснования основных положений работы, соответствуют рекомендациям национального регулирующего органа. Анализ данных, расчетно-графический фрагмент диссертации выполнены с использованием лицензионного программного обеспечения и корректных методов медицинской статистики

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

На базе впервые разработанной биологической *in vivo* платформы с использованием в качестве носителя гуманизированных иммунодефицитных мышей BALB/c nu/nu сформированы модели гетеротопических ксенографтных



человеческих злокачественных опухолей – основных молекулярных подтипов мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря: CK5/6-экспрессирующего базального, GATA3-экспрессирующего люминального и двойного негативного p53-мутантного. Показано, что выживаемость животных-акцепторов ксенографта, прогрессия опухоли и ее метастазирование в легкие определяются молекулярным типом, клеточным составом иммунного микроокружения опухоли (популяцией CD8<sup>+</sup> Т-супрессоров), а также уровнем экспрессии PD-L1-сигнального пути как опухолевыми клетками, так и Т-лимфоцитами в образцах первичных и рецидивных неоплазий. Доказано, что ИГХ-типирование и определение молекулярного подтипа первичной опухоли позволяет спрогнозировать безрецидивную выживаемость пациентов с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря в зависимости от проводимой внутрипузырной интервенции по поводу первично-диагностированной опухоли. Доказано, что степень мембранной PD-L1-позитивности опухолевых клеток и Т-супрессоров, инфильтрирующий неоплазию, является независимым предиктором безрецидивной выживаемости для пациентов с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря люминального молекулярного подтипа. Установлено, что экспрессия рецептора фактора роста фибробластов 3 типа наряду с частотой мутаций гена данного рецептора и тканевым уровнем микроРНК-145 взаимосвязана со степенью злокачественности первичной люминальной мышечно-неинвазивной опухоли мочевого пузыря и активностью PD-L1 сигнального пути. Установлено, что комплексная оценка экспрессии PD-L1, FGFR3 и опухолевого грейда при первичной люминальной уротелиальной карциноме мочевого пузыря без инвазии в мышечную стенку выступает как предиктор безрецидивной выживаемости пациентов

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Разработана биологическая *in vivo* экспериментальная модель для изучения опухолевой прогрессии мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря в зависимости от молекулярно-генетической профиля. Получены

исчерпывающие данные о предиктивной роли молекулярного подтипа опухоли, PD-L1-экспрессии. Полученные результаты могут быть применены при проведении популяционных исследований для выявления общих закономерностей канцерогенеза при данном типе опухолей

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Основные положения и результаты диссертации полно отражены в 5 научных работах, опубликованных в ведущих отечественных и зарубежных рецензируемых изданиях, в том числе в журналах, индексируемых международными системами цитирования Web of Science и Scopus

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Важнейшие положения диссертационной работы используются в научной работе кафедры патологической анатомии имени академика А.И. Струкова и кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), внедрены в исследовательский процесс кафедры онкологии Медицинского института федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва»

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

Рассмотрение исследования в рамках диссертационной работы «Значение PD-L1 сигнального пути в прогрессии основных молекулярных типов мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря» проводилось на заседании Локального этического комитета от 02.06.2021 г. (выписка из протокола № 09-21 от 02.06.2021 г.). Постановили: одобрить исследование в рамках диссертационной работы «Значение PD-L1 сигнального пути в прогрессии



основных молекулярных типов мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря» (исполнитель – Жданов Павел Николаевич)

• **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук соискателя кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) по теме «Значение PD-L1 сигнального пути в прогрессии основных молекулярных типов мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря» соответствует специальности 14.03.02 – Патологическая анатомия

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

По результатам исследования автором опубликовано 5 работ, в том числе 3 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук (из них 3 статьи в зарубежных научных изданиях, индексируемом Scopus, WoS и др.), 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 1 зарубежных конференций).

Статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России:

1) Elena A. Samishina, Ekaterina V. Blinova, Dmitry A. Roshchin, Irina R. Suslova, Dmitry S. Blinov, Pavel N. Zhdanov, Olga N. Deryabina, and Olesia V. Kit'ko. Programmed death-ligand 1 signaling pathway involves in bladder cancer growth and progression. *Journal of Carcinogenesis*. 2019; 18: 3. [https://doi.org/10.4103/jcar.JCar\\_3\\_19](https://doi.org/10.4103/jcar.JCar_3_19) (BAK, Scopus, WoS).

2) Ekaterina Blinova, Dmitry Roshchin, Evgenya Kogan, Elena Samishina, Tatiana Demura, Olga Deryabina, Irina Suslova, Dmitry Blinov, Pavel Zhdanov, Usif Osmanov, Mikhail Nelipa, Andrey Kaprin. Patient-Derived Non-Muscular

Invasive Bladder Cancer Xenografts of Main Molecular Subtypes of the Tumor for Anti-Pd-11 Treatment Assessment. *Cells*. 2019; 8(6): 526. <https://doi.org/10.3390/cells8060526> (BAK, WoS).

3) Ekaterina Blinova, Anton Buzdin, Dmitry Enikeev, Dmitry Roshchin, Maria Suntsova, Elena Samishina, Aleksey Drobyshev, Olga Deryabina, Tatiana Demura, Dmitry Blinov, Evgenia Which, Haydar Barakat, Pieter Borger, Dmitriy Merinov, Aleksandr Kachmazov, Stanislav Serebrianyi, Oxana Tumutolova, Natalia Potoldykova, Pavel Zhdanov, Vagarshak Grigoryan and Dmitriy Perepechin. Prognostic Role of FGFR3 Expression Status and Tumor-Related MicroRNAs Level in Association with PD-L1 Expression in Primary Luminal Non-Muscular Invasive Bladder Carcinoma. *Life*. 2020; 10(11): 305. <https://doi.org/10.3390/life10110305> (BAK, Scopus, WoS).

В ИНЫХ ИЗДАНИЯХ:

1) Blinova E., Roshchin D., Samishina E., Suslova I., Deryabina O., Zhdanov P., Blinov D., Chudaikin A., Bogoyavlenskaya T., Vasiliev Y. Development of patient-derived PD-L1-expressing grade 2 non-muscular invasive bladder cancer in NOG/SCID female mice. *Journal of anatomy*. 2019; 236(1): 139-140. <https://doi.org/10.1111/joa.13163> (WoS).

2) Самышина Е.А., Дудина М.О., Блинова Е.В., Сулова И.Р., Дерябина О.Н., Блинов Д.С., Жданов П.Н. Подавление роста и метастазирования ксенографтной аденокарциномы легкого 4-алкил - замещенным производным 2-аминохромена // Сеченовский вестник. 2019; 10(2): 5-11. <https://doi.org/10.26442/22187332.2019.2.14-20>

**Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:**

1) 19th Congress of the International Federation of Associations of Anatomists (IFAA) (Лондон, 2019)

2) XII Пленум Российского общества патологоанатомов (Краснодар, 2021)

3) IV Международный форум онкологии и радиотерапии (Москва, 2021)



Диссертация соответствует требованиям п. 19 Положения о присуждении ученых степеней ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 31.01.2020 г. № 0094/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

### **Заключение**

Диссертационная работа Жданова Павла Николаевича «Значение PD-L1 сигнального пути в прогрессии основных молекулярных типов мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 - Патологическая анатомия.

Заключение принято на заседании кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии и патологической анатомии имени академика А.И. Струкова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 18 чел., в том числе 18 чел., имеющих ученую степень.

Результаты голосования: «за» – 18 чел., «против» – нет, «воздержалось» – нет, протокол №1 от 06.09.2021 г.

### **Председательствующий на расширенном совместном заседании**

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой оперативной хирургии  
и топографической анатомии  
Института клинической медицины  
имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый  
МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский университет)

 С.С. Дыдыкин