

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**диссертационного совета ДСУ 208.001.37 созданного на базе ФГАОУ
ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский
Университет), по диссертации на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук**

аттестационное дело № 74.01-07/109а-2025

решение диссертационного совета от 30 января 2026 года №1

О присуждении Щекину Владимиру Ивановичу, гражданину России, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Взаимодействие элементов микроокружения и опухолевых клеток в неметастатической семиноме; прогностическое значение» по научным специальностям: 1.5.23. Биология развития, эмбриология и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, принята к защите 23 декабря 2025 г., протокол заседания №2 диссертационным советом ДСУ 208.001.37 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул.Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора № 0738/Р от 19.05.2025г.).

Щекин Владимир Иванович, 2000 года рождения, гражданство Российской Федерации, окончил Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения России (Сеченовский Университет) по специальности «Лечебное дело» в 2024 году.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 1258 от 19.09.2025 г. выдана в федеральном государственном автономном образовательном учреждении

высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

С 2021 г. В.И. Щекин работает лаборантом-исследователем в Медицинском радиологическом научном центре имени А.Ф. Цыба – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, с 2024 года работает лаборантом Научно-образовательного ресурсного центра (НОРЦ) «инновационные технологии иммунофенотипирования, цифрового пространственного профилирования и ультраструктурного анализа» (молекулярной морфологии) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» по настоящее время.

Диссертация выполнена в Научно-образовательном ресурсном центре (НОРЦ) инновационных технологий иммунофенотипирования, цифрового пространственного профилирования и ультраструктурного анализа (молекулярной морфологии) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» и урологического отделения с химиотерапией Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители: доктор медицинских наук, ДЕМЯШКИН ГРИГОРИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ, заведующий лабораторией гистологии и иммуногистохимии Центра доклинических исследований Института трансляционной медицины и биотехнологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

кандидат медицинских наук, доцент, ШЕГАЙ ПЁТР ВИКТОРОВИЧ заместитель генерального директора по науке федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский

центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты: НИЗЯЕВА НАТАЛЬЯ ВИКТОРОВНА – гражданка Российской Федерации, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», «Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына», лаборатория патологии репродукции, заведующий лабораторией;

МАТВЕЕВ ВСЕВОЛОД БОРИСОВИЧ – гражданин Российской Федерации, доктор медицинских наук, академик РАН, профессор Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора по инновационной деятельности.

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном отзыве, составленном доктором биологических наук, доцентом СТОЛЯРОВОЙ МАРИНОЙ ВЛАДИМИРОВНОЙ, профессором кафедры гистологии и эмбриологии им. проф. А.Г. Кнорре и доктором медицинских наук, профессором КУЛЕВОЙ СВЕТЛАНой АЛЕКСАНДРОВНОЙ, заведующей кафедрой онкологии, детской онкологии и лучевой терапии, указали, что диссертация Щекина Владимира Ивановича на тему: «Взаимодействие элементов микроокружения и опухолевых клеток в неметастатической семиноме; прогностическое значение», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по научным специальностям: 1.5.23.

Биология развития, эмбриология и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по выявлению морфологических изменений элементов опухолевого микроокружения, их взаимодействия с атипичными герминогенными клетками неметастатической саркомы pT1- и pT2-стадий, раскрытию механизмов мобилизации реактивных и адаптационных факторов в перитуморальной зоне и при опухолевой прогрессии; определению уровней прогностической значимости CD163 макрофагов, имеющих существенное значение для биологии развития, эмбриологии и онкологии, лучевой терапии.

Диссертационная работа по своей актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, объему проведенных исследований полностью соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 г. (с изменениями, утвержденными: приказом №1179 от 29.08.2023 г., приказом №0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Щекин Владимир Иванович, заслуживает присуждения искомой ученой степени по научным специальностям 1.5.23. Биология развития, эмбриология (медицинские науки) и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки).

Соискатель имеет 6 опубликованных работы по теме диссертации, общим объемом 1,2 печатный лист, (авторский вклад определяющий), в том числе 1 научная статья в изданиях из базы данных RSCI, 1 статья в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 1 публикация в сборнике материалов

международных и всероссийских научных конференций, 1 патент на изобретение. Авторский вклад – 90%.

Наиболее значимые публикации по теме диссертации:

1. Phenotypic and Spatial Characterization of Tumor-Associated Macrophages in Non-Metastatic Seminoma: Association with Local Tumor Progression / Demyashkin G.; **Shchekin V.**; Belokopytov D.; Borovaya T.; Zaborsky I.; Safiullin K.; Karyakin O.; Krasheninnikov A.; Vorobyev N.; Shegay P.; Kaprin A. // **Medical Sciences.** – 2025, 13, 129.

2. Морфологические и лабораторные факторы, ассоциированные с риском рецидива при неметастатической семиноме pT1-pT2 стадий: ретроспективный анализ / **Щекин В.И.**, Заборский И.Н., Сафиуллин К.Н., Карякин О.Б., Каравайцева А.А., Коренева П.А., Подкидышев И.А., Бабич С.Л., Крашенинников А.А., Воробьев Н.В., Демяшкин Г.А., Шегай П.В., Каприн А.Д. // **Исследования и практика в медицине.** – 2025. – № 3. – С. 8-20. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-3-1>

На автореферат диссертации поступили отзывы от доктора медицинских наук, профессора, академика РАН, академика РАО, генерального директора ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, директор МНИОИ им. П. А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, КАПРИНА АНДРЕЯ ДМИТРИЕВИЧА и от доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедры гистологии с курсом эмбриологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, ОДИНЦОВОЙ ИРИНЫ АЛЕКСЕЕВНЫ.

Отзывы положительные, замечаний и вопросов не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается соответствием их научных и практических компетенций тематике диссертационного исследования и профилю заявленных

специальностей (1.5.23 – биология развития, эмбриология; 3.1.6 – онкология, лучевая терапия), а также наличием признанного опыта в области клинической онкоурологии, патоморфологии, иммуноморфологических и молекулярно-биологических подходов к изучению герминогенных опухолей и опухолевого микроокружения.

В связи с тем, что диссертация выполнена по двум специальностям: 1.5.23. Биология развития, эмбриология и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, ввести в состав диссертационного совета на разовую защиту с правом решающего голоса трех докторов наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия:

доктор биологических наук Уласов Илья Валентинович, ведущий научный сотрудник Института регенеративной медицины, который является членом диссертационного совета ДСУ 208.001.15, созданного при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Приказ № 1442/Р от 17.10.2023 г.); доктор медицинских наук Харнас Сергей Саулович, профессор, профессор кафедры факультетской хирургии №1, который является членом диссертационного совета ДСУ 208.001.15, созданного при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Приказ № 1442/Р от 17.10.2023 г.); доктор медицинских наук Романко Юрий Сергеевич, профессор кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии, который является членом диссертационного совета ДСУ 208.001.15, созданного при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Приказ № 1442/Р от 17.10.2023 г.)

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана комплексная морфологическая концепция количественно-

пространственной оценки опухолевого микроокружения неметастатической семиномы pT1–pT2 (с сопоставлением «норма – перитуморальная зона – опухоль») с интеграцией иммуногистохимических и клинических показателей; **показано**, что увеличение экспрессии транскрипционного фактора NF-κB в миелоидных клетках (лимфоцитах, макрофагах) и атипичных клетках семиномы: с одной стороны, это влияет на интенсивность митотического деления этих клеток, с другой стороны – приводит к усилению воспалительной реакции и ангиогенезу, а также ремоделированию экстрацеллюлярного матрикса (MMP-3). Данная активация NF-κB в опухоли и ее микроокружении способствует инвазии и прогрессии. В нормальном яичке иммуномечение на NF-κB наблюдается преимущественно в сустентоцитах и в меньшей степени в сперматогенных клетках и интерстициальных эндокриноцитах;

установлено, что увеличение количества CD3+, CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов в перитуморальной зоне прямо-пропорционально pT-стадии, при отсутствии количественных изменений CD19+ В-лимфоцитов.

показано, что иммунное микроокружение семиномы способствует фенотипической пластичности опухоль-ассоциированных макрофагов в проопухолевый/противовоспалительный подтип (CD163): их количество прямо пропорционально pT-стадии, при этом отмечается тенденция к расположению в центральных зонах опухоли при неизменной численности CD68;

установлено, что ко-экспрессии CD163 и IL-10 играет ключевую роль в иммуносупрессивных каскадах, направленных на модуляцию воспалительной реакции и приводящих к опухолевой прогрессии. Количество CD68 макрофагов в семиноме не изменяется в зависимости от ее стадии, а в перитуморальной зоне их численность сопоставима с нормальным яичком, но снижается на pT2-стадии;

выявлено увеличение доли TGF-β+ иммунных клеток опухолевого микроокружения, прямо-пропорционально ее стадии. Обнаруженный признак

в совокупности с данными распределения MMP-3 говорит об участии в местной воспалительной реакции и моделировании экстрацеллюлярного матрикса как факторов, в том числе усиливающих опухолевую прогрессию; **установлено**, что количество Tryptase-, Chymase- и CPA3-позитивных тучных клеток снижается обратно-пропорционально pT-стадии неметастатической семиномы, что можно рассматривать в качестве одного из механизмов уклонения опухоли от дополнительного проопухолевого воздействия тучных клеток. Несмотря на преимущественно периваскулярное (Tryptase+CD31) расположение тучных клеток, их мизерное количество снижает реализацию ими проангиогенных свойств;

подтверждено, что количество тучных клеток резко возрастает в перитуморальной зоне семиномы на pT1-стадии, что указывает на мобилизацию эффекторного звена локального иммунитета, обеспечивающего ограничение распространения опухоли, но затем отмечается феномен стремительного падения их доли на pT2-стадии;

установлено, что повышение предоперационного уровня β -ХГЧ, инвазия в белочную оболочку и некроз опухоли совместно с параметрами модели EAU 2023 (размер/RTI/LVI) могут рассматриваться как стратификационные факторы риска развития рецидива при неметастатической семиноме;

доказана прогностическая значимость количества CD163 опухоль-ассоциированных макрофагов на вероятность возникновения рецидива неметастатической семиномы, что позволяет использовать данный показатель в качестве прогностического маркера, AUC которого = 0.64.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

дополнены данные о нарушении дифференцировки примордиальных половых клеток в эмбриональном развитии, приводящих к неконтролируемому митотическому делению, к кластеризации и неоплазии в постнатальном периоде онтогенеза, а также модуляция молекулярных сигнальных путей, в

том числе со стороны элементов микроокружения:

расширены представления об участии иммунных клеток в поддержании локального гомеостаза в яичке в норме и мобилизации реактивных и адаптационных механизмов при возникновении неопластической трансформации сперматогенных клеток;

указаны особенности гистотопографических паттернов и клеточной пластичности иммунных клеток;

описаны регуляторные и интегративные механизмы, определяющие морфофункциональную целостность ткани в постнатальном периоде онтогенезе;

расширено понимание биологии развития опухолевого микроокружения нематастатической семиномы в зависимости от pT стадии;

уточнены количественно-пространственные особенности лимфоидного инфильтрата (CD3, CD4, CD8 и CD19), макрофагов (CD68, CD163) и тучных клеток (Tryptase, Chymase, CPA3) при взаимодействии с нормальными и атипичными сперматогенными клетками (CD117, PLAP, OCT3/4) на фоне усиления ангиогенеза, раскрывающие фундаментальные закономерности сперматогенеза в постнатальном периоде онтогенеза и развитие герминальной неоплазии.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены подходы к морфологической оценке микроокружения нематастатической семиномы с применением панели CD68, CD163, Tryptase, Chymase, CPA3 и количественной интерпретацией результатов; результаты внедрены в лечебную работу ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (акт внедрения от 22.09.2025 г.) и в учебный процесс ФГАОУ ВО РУДН имени Патриса Лумумбы (акт от 22.09.2025 г.);

определены критерии стратификации пациентов с нематастатической

семиномой на группы риска рецидива с использованием воспроизводимых в клинической практике критериев, таких как предоперационный уровень β -ХГЧ, инвазия в белочную оболочку и некроз опухоли;

представлены практические рекомендации для патоморфологов – обосновано дополнительное использование панели иммуногистохимических маркеров CD68, CD163, Tryptase, Chymase и CPA3 с их количественной оценкой в дополнение к классическим факторам риска рецидива (RTI, LVI, размер).

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

В ходе выполнения диссертационной работы выполнено сопоставление полученных собственных результатов с данными других авторов по изучаемой проблеме:

теория основана на современных данных о биологии развития яичка и патогенезе герминогенных опухолей и согласуется с опубликованными данными о роли элементов иммунного микроокружения;

идея базируется на анализе доступной научной информации и клинической практики ведения пациентов с неметастатической семиномой и обобщении данных отечественной и зарубежной литературы, а также на сравнительном морфологическом анализе сопоставлении нормальной ткани, перитуморальной зоны и опухоли яичка.

Достоверность выводов обеспечена достаточным объемом репрезентативного материала. На основании разработанных критериев включения и исключения сформированы группы с однородной выборкой из пациентов ($n = 96$) с неметастатической семиномой pT1- и pT2-стадий и парафиновые блоки ($n = 21$) нормальных яичек. В работе применены современные методы: гистологический, гистохимический, иммуногистохимический (в том числе мультиплексное), иммуногистоморфометрический, статистические. А также проведено сопоставления собственных результатов с данными независимых

исследований и с действующими клинико-морфологическими моделями стратификации риска (в т.ч. модель EAU 2023) и стадированием pTNM; установлено качественное и количественно-ориентированное согласование выявленных закономерностей (увеличение CD163+ OAM при pT2, низкая доля FOXP3+ Treg, стадийные изменения в перитуморальной зоне, особенности распределения тучных клеток и сосудистого компонента) с данными литературы и независимыми источниками;

использованы современные методы сбора и обработки информации (электронная медицинская документация, морфометрия, цифровой архив изображений, ROC-анализ), а также представительные выборочные совокупности с обоснованными критериями включения/исключения.

Личный вклад соискателя заключается в полном самостоятельном выполнении всех основных этапов научного исследования. Автором лично осуществлены постановка цели и формулирование задач исследования, определен методологический подход и выбор оптимальных методов для решения поставленных задач. Соискатель самостоятельно получал клинические данные и архивный материал, сформировал критерии включения/исключения, обеспечил стадирование по pTNM, производил его последующий анализ, систематизацию и статистическую обработку, а также интерпретацию полученных результатов.

Формулирование основных положений, выводов, определение теоретической и практической значимости исследования, а также обоснование научной новизны выполнены автором лично и в полном объёме.

Соискателем проведён самостоятельный подбор и детальный анализ современной отечественной и зарубежной научной литературы в соответствии с выбранным направлением исследования. Автором разработан дизайн исследования и сформированы базы данных, включая структурирование клинико-морфологических переменных и создание цифрового архива микрофотографий для морфометрии и пространственного анализа. Для решения поставленных задач к анализу был привлечён комплекс современных

морфологических методов исследования.

В ходе выполнения научной работы диссертант лично осуществлял анализ электронной медицинской документации, проводил гистологические, гистохимические (с окрашиванием толуидиновым синим), морфометрические и иммуногистохимические исследования. В рамках иммуногистохимического анализа использованы маркеры PLAP, OCT3/4, CD117, Ki-67, TUNEL, NF-κB, CD3, CD4, CD8, CD19, FOXP3, CD68, CD163, Tryptase, Chymase, CPA3, IL-10, TGF-β, MMP-3, CD31, α-SMA, CD34. Все этапы лабораторной работы, включая подготовку материала, проведение реакций, оценку и документирование результатов, выполнялись автором самостоятельно.

Полученные данные были подвергнуты статистической обработке, выполненной лично диссертантом, с последующим анализом и интерпретацией результатов, включая оценку ассоциаций клинико-морфологических признаков с группами риска и ROC-анализ прогностической значимости маркеров микроокружения, а также подготовку итоговых таблиц и иллюстративного материала для представления результатов. По итогам проведённого исследования соискатель в соавторстве подготовил публикации по теме диссертационной работы, представленные к печати.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, и полностью соответствует требованиям и критериям, установленным требованиями п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденным приказом ректора Сеченовского Университета № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было. Были заданы вопросы дискуссионного характера.

Соискатель Щекин Владимир Иванович ответил на задаваемые ему в ходе заседания вопросы и привел собственную аргументацию в ответах на заданные вопросы

На заседании 30 января 2026 г. диссертационный совет принял решение: за решение научной задачи – выявлены морфологические изменения элементов опухолевого микроокружения, их взаимодействие с а типичными герминогенными клетками нематастатической семиномы pT1- и pT2-стадий, раскрыты механизмы мобилизации реактивных и адаптационных факторов в перитуморальной зоне и при опухолевой прогрессии; определен уровень прогностической значимости CD163 макрофагов, присудить Щекину Владимиру Ивановичу ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 12 человек, присутствовавших на заседании, из них 7 по специальностям, рассматриваемой диссертации (4 доктора наук по специальности 1.5.23. Биология развития, эмбриология, 3 доктора наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия), из 13 человек, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, дополнительно введены на разовую защиту 3 человека, проголосовали: за присуждение ученой степени - 12, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Заместитель председателя
диссертационного совета

Ученый секретарь
диссертационного совета



Н.В. Пятигорская

А.В. Миронцев

30.01.2026 г