

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор

Н.И.Крихели



« 31 »

11

2021 г.

### ОТЗЫВ

ведущей организации – Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Жданова Павла Николаевича «Значение PD-L1 сигнального пути в прогрессии основных молекулярных типов мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – Патологическая анатомия.

#### Актуальность темы диссертации

Рак мочевого пузыря представляет собой серьезную медико-социальную проблему. Ее значимость определяется как высокой распространенностью, так и лидирующими позициями в структуре смертности от злокачественных новообразований мочеполовой системы у мужчин и женщин. Медицинские аспекты проблемы охватывают широкий круг обстоятельств: высокая частота рецидивирования, сложность ранней диагностики, неразработанность скрининговых методов, ограниченная эффективность методов внутрипузырного лечения и др.

Вместе с тем, во многом весь комплекс обозначенных проблем является следствием крайней патоморфологической и молекулярной неоднородности опухоли. За последние три десятилетия мировая наука существенно продвинулась в понимании основных закономерностей формирования уротелиальной карциномы, детерминирования первично-инвазивного или неинвазивного характера роста, определяющего клиническое течение заболевания и его исходы. Помимо этого, значительный прогресс был достигнут в понимании молекулярных закономерностей опухолевой прогрессии, обуславливающих особенности поведения неоплазии и ее ответа на специфические лечебные воздействия. Одним из таких примеров может служить идентификация внутриклеточного сигнального пути программируемой гибели клеток PD-1/PD-L1.

Однако патоморфологическое значение активации PD-1/PD-L1 сигнального пути в клетках уротелиальной карциномы мочевого пузыря в зависимости от степени ее злокачественности и молекулярного типа до сих пор остается не раскрытой, что определяет безусловную актуальность диссертационного исследования П.Н. Жданова и делает его исследование своевременным и важным для науки и практики.

### **Новизна исследования и полученных результатов**

Научная новизна диссертации бесспорна и определяется тем, что представленная работа является первым исследованием, посвященным изучению возможностей применения оценки PD-1/PD-L1 сигнального пути в прогнозировании течения мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря.

В настоящей работе впервые была изучена экспрессия PD-L1 в комплексе с такими молекулярными маркерами как рецептор фактора роста фибробластов 3, протеин p53 и микроРНК-145 и 200a для оценки поведения опухоли в зависимости от ее молекулярного типа.

Впервые разработана ксенографтная модель основных молекулярных типов человеческой мышечно-неинвазивной карциномы мочевого пузыря с

использованием в качестве носителя опухоли гуманизированных атимичных нокаутных мышей.

Впервые проведено сопоставление экспрессии нового молекулярно-биологического маркера с известными и широко используемыми для диагностики и прогнозирования течения неинвазивной уротелиальной карциномы базального, люминального и дважды негативного типа маркерами. Впервые получены данные для обоснования теоретической базы использования предлагаемых маркеров для диагностики и последующей разработки лечения указанного заболевания.

### **Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций**

Диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне. Достоверность результатов исследования доказывается представленным материалом. Исследовательские группы были сформированы на основании клинического и морфологического диагноза. Количество пациентов в каждой группе вполне достаточно.

Изучены гистологические препараты биопсийного и интраоперационного опухолевого материала пациентов. Экспериментальные группы включали достаточное количество животных – носителей ксенографтной опухоли – для получения репрезентативных результатов. Также проведены молекулярно-генетический анализ, иммуногистохимическое и иммуноферментное исследования, создана электронная база. Все полученные данные прошли тщательную и корректную статистическую обработку.

Критический анализ полученных данных с использованием регрессионных и log-rank методов позволил выявить прогностический потенциал изученных маркеров для первичных и рецидивных опухолей мочевого пузыря в зависимости от степени их злокачественности.

Выводы логично вытекают из содержания диссертационной работы, соответствуют цели и задачам исследования, аргументированы и обладают научно-практической значимостью.

### **Значимость для науки и практики полученных соискателем результатов**

Полученные результаты способствуют улучшению морфологической диагностики и дают новые возможности для верификации типов мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря. Также полученные данные позволяют обосновать прогноз заболевания и возможность использования новых методов иммунобиологической терапии рака мочевого пузыря.

В диссертационной работе решена важная научная и практическая задача определения молекулярных маркеров и их места в прогнозировании течения мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря в зависимости от гистологического, молекулярного варианта и степени злокачественности.

Предложенные автором практические рекомендации определяют перспективы использования новых молекулярных маркеров в диагностике мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря, а также в дальнейшей разработке таргетного лечения пациентов.

Основные положения диссертационного исследования и авторские разработки служат развитию научных основ, методологии и практических навыков в повседневной практике врача патологоанатома при комплексном ведении пациентов с мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря.

Ценность полученных соискателем результатов для практики подтверждается тем, что в научной работе разработаны предложения и рекомендации по усовершенствованию ведения пациентов с названными заболеваниями.

Важнейшее практическое значение имеет описание ксенографтной модели мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря у гуманизированных животных.

## **Оценка содержания и оформления диссертационной работы**

Содержание и оформление диссертации Н.П. Жданова не вызывает каких-либо нареканий. Диссертация построена по традиционной схеме, изложена на 139 страницах и содержит введение, обзор литературы, главу «Материал и методы исследования», три главы собственных результатов исследования, заключение, выводы, практические рекомендации и список использованной литературы (172 источника).

Автореферат в полной мере отражает основное содержание диссертационной работы.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.**

1. Учитывая несомненную теоретическую значимость выполненного Ждановым П.Н. исследования, применение основных выводов и положений работы можно рекомендовать к внедрению в научно-исследовательскую работу лабораторий и кафедр, специализирующихся на исследованиях патоморфологии опухолей мочеполовой системы, в частности, в работу отдела патологической морфологии ФГБНУ НИИМЧ им. ак. А.П. Авцына, кафедры патологической анатомии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, кафедры нормальной и патологической анатомии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева», кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России.

2. Результаты работы могут быть использованы в экспериментальной, научно-исследовательской и практической работе морфологов, врачей-патологоанатомов профильных медицинских организаций.

3. Результаты проведенного диссертантом исследования могут быть рекомендованы к использованию при разработке образовательных программ, факультативных курсов и написании учебных пособий и методических рекомендаций для аспирантов и докторантов, обучающихся по направлению

подготовки «Фундаментальная медицина» и профилю «Патологическая анатомия», а также ординаторов медицинских специальностей.

### **Подтверждение опубликованных основных результатов диссертации в научной печати**

По теме диссертационного исследования опубликовано 5 научных работ, из них 3 полнотекстовых статьи изданы в зарубежных научных рецензируемых журналах, индексируемых международными системами цитирования Scopus и Web of Science, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук. Результаты диссертации доложены и обсуждены на различных конференциях и конгрессах. Все основные результаты, положения и выводы диссертации нашли отражение в опубликованных работах.

### **Замечания**

Существенных замечаний по диссертационной работе нет. В тексте встречаются стилистические неточности и опечатки, которые не искажают содержания работы.

### **Заключение**

Диссертация Жданова Павла Николаевича «Значение PD-L1 сигнального пути в прогрессии основных молекулярных типов мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря» по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия является законченной и самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по разработке патоморфологических критериев прогнозирования течения рака мочевого пузыря с высокой степенью достоверности результатов, что соответствует требованиям к диссертации на соискание степени кандидата медицинских наук, установленным 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 от 31.01.2020 г. №0094/Р, а соискатель заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия.

Отзыв на диссертацию П.Н. Жданова составлен профессором кафедры патологической анатомии, д.м.н., доцентом Рябоштановой Еленой Ивановной, заслушан и одобрен на заседании кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Минздрава России (протокол № 05 от 22 ноября 2021 г.)

Профессор кафедры патологической анатомии  
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ,

доктор медицинских наук (14.03.02 – патологическая анатомия),

доцент

Рябоштанова Елена Ивановна

Подпись д.м.н., доцента Рябоштановой Е.И. заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО МГМСУ

им. А. И. Евдокимова МЗ РФ,

доктор медицинских наук,

профессор

Васюк Юрий Александрович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 127473, Москва, ул. Делегатская, д.20, стр. 1;

Телефон: 8 (495) 609-67-00

E-mail: [msmsu@msmsu.ru](mailto:msmsu@msmsu.ru)