

ЗАКЛЮЧЕНИЕ диссертационного совета ДСУ 208.001.26 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

аттестационное дело № 74.02-18/006-2025

решение диссертационного совета от 21 апреля 2025 года № 23

О присуждении Вовденко Станиславу Викторовичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Клинико-морфологическая оценка прогноза течения и эффективности лечения рака простаты путем определения гликолитического фенотипа опухолевых клеток» в виде рукописи по специальности 3.1.13. Урология и андрология принята к защите 24 февраля 2025 года, протокол №11 диссертационным советом ДСУ 208.001.26 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 № 1201/Р от 05.10.2022г.).

Вовденко Станислав Викторович 1995 года рождения, в 2018 году окончил ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальности «Лечебное дело».

В 2023 году окончил очную аспирантуру в Институте урологии и репродуктивного здоровья человека федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Вовденко Станислав Викторович работает в должности младшего научного сотрудника Института урологии и репродуктивного здоровья человека федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) с 2023 года по настоящее время.

Диссертация на тему: «Клинико-морфологическая оценка прогноза течения и эффективности лечения рака простаты путем определения гликолитического фенотипа опухолевых клеток», на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.13. Урология и андрология выполнена в Институте урологии и репродуктивного здоровья человека федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Безруков Евгений Алексеевич, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Институт урологии и репродуктивного здоровья человека, профессор института

Официальные оппоненты:

Говоров Александр Викторович – доктор медицинских наук, профессор РАН, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения Москвы, Московский

урологический центр, онкоурологическое отделение №80, заведующий отделением

Рева Сергей Александрович – доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научно-исследовательский институт хирургии и неотложной медицины, Научно-исследовательский центр урологии, онкологическое отделение №6 (андрологии и онкоурологии), заведующий отделением

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном отзыве, составленном доктором медицинских наук, профессором Котовым Сергеем Владиславовичем, заведующим кафедрой урологии и андрологии имени академика Н.А. Лопаткина Института хирургии указала, что диссертационная работа Вовденко Станислава Викторовича на тему: «Клинико-морфологическая оценка прогноза течения и эффективности лечения рака простаты путем определения гликолитического фенотипа опухолевых клеток» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи улучшения прогнозирования течения и эффективности лечения рака предстательной железы, имеющей существенное значение для урологии, что 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 от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Вовденко Станислав Викторович заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.13. Урология и андрология.

Соискатель имеет 3 опубликованные работы, все по теме диссертации, общим объемом 1,0 печатных листа (авторский вклад определяющий), в том числе 3 статьи (1 обзор) в изданиях, индексируемых в международных базах (Scopus, PubMed).

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации

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 (МСТ1, МСТ4) опухолевыми и стромальными клетками рака простаты в определении прогноза заболевания и эффективности радикального лечения // **Урология.** – 2022. – №5. – С. 64-70. [Scopus]
2. Роль экспрессии переносчика глюкозы первого типа (GLUT1) и карбоновой ангидразы 9 типа (CAIX) тканью аденокарциномы простаты в определении прогноза заболевания и эффективности радикального лечения / **Вовденко С.В.**, Морозов А.О., Авраамова С.Т., Александров Н.С., Жарков Н.В., Козлов В.В., Коган Е.А., Безруков Е.А. // **Вестник урологии.** – 2022. – №10(4). – С. С. 13-20. [Scopus]

На автореферат диссертации поступил отзыв от доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника отдел урологии и андрологии Университетской клиники Медицинского научно-образовательного института, Федерального государственного бюджетного образовательного

учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» – Сорокина Николая Ивановича.

Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации в рецензируемых журналах.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что он известен своими достижениями в области урологии и андрологии и имеет ученых, являющихся безусловными специалистами одного из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, которое соответствует профилю представленной диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработана методика прогнозирования биохимического рецидива в течение 5 лет после радикальной простатэктомии на основании данных гликолитического фенотипа аденокарциномы простаты.

Предложены новые подходы к стратификации риска рака простаты путем определения метаболических особенностей опухоли с помощью иммуногистохимического исследования.

Доказана связь между экспрессией иммуногистохимических маркеров гликолиза, липолиза, глутаминолиза и рядом клинических параметров, таких как стадия заболевания, степень злокачественности, наличие перинервальной инвазии и экстракапсулярного распространения опухоли, а также фактом развития биохимического рецидива в течение 5 лет после радикальной простатэктомии.

Введены в практику прогностические модели риска развития биохимического рецидива после радикальной простатэктомии, основанные на определении метаболического фенотипа опухоли путем иммуногистохимического исследования.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

На основании изучения обширного клинического и патоморфологического материала доказана изменчивость метаболического фенотипа аденокарциномы простаты на различных стадиях заболевания, а также степенях злокачественности опухоли. Так, было доказано, что на начальных стадиях основным энергетическим субстратом опухоли служит лактат, тогда как с увеличением стадии и дедифференцировки опухолевой ткани, начинают преобладать процессы гликолиза и глутаминолиза. Также, только в образцах опухоли низкой степени злокачественности наблюдались процессы синтеза жирных кислот. Для получения информации об особенностях метаболизма клеток опухоли была использована панель ИГХ-маркеров гликолиза, липолиза, глутаминолиза и гипоксии, являющихся антителами к соответствующим белкам.

Раскрыты данные об уровне иммуноэкспрессии метаболических маркеров в ткани аденокарциномы простаты различной степени злокачественности, частоте биохимического рецидива в течение пяти лет после оперативного лечения в объеме радикальной простатэктомии.

Проведен анализ данных с целью определения статистически значимой связи ряда клинических и морфологических параметров с показателями экспрессии маркеров метаболизма и определения дальнейшей тактики лечения пациентов.

Полученные данные представлены в публикациях: Роль экспрессии монокарбоксилатов первого и четвертого типов (МСТ1, МСТ4) опухолевыми и стромальными клетками рака простаты в определении прогноза заболевания и эффективности радикального лечения / С. В. Вовденко, А. О. Морозов, С. Т. Авраамова [и др.] // Урология. – 2022. – Vol. 5. – С. 64-70; Роль

экспрессии переносчика глюкозы первого типа (GLUT1) и карбоновой ангидразы 9 типа (CAIX) тканью аденокарциномы простаты в определении прогноза заболевания и эффективности радикального лечения / С. В. Вовденко, А. О. Морозов, С. Т. Аврамова [и др.] // Вестник урологии. – 2022. – Vol. 10. – № 4. – С. 13-20.

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

результаты исследования демонстрируют клиническую значимость определения экспрессии MCT4 в строме и паренхиме аденокарциномы простаты, а также разработанных прогностических моделей (с учетом экспрессии глутаминазы, а также соотношения стромальной и паренхиматозной экспрессии MCT4) для стратификации риска биохимического рецидива после радикальной простатэктомии. Кроме того, выявленная взаимосвязь маркеров MCT1, MCT4, GLUT1, FASN и GLS с ключевыми клинико-морфологическими параметрами обосновывает их использование при определении послеоперационной тактики ведения пациентов.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Теория соответствует опубликованным данными по теме диссертации.

Идея диссертационного исследования базируется на анализе данных мировой литературы в соответствующих областях науки. Исследование выполнено на высоком методическом уровне.

В работе использованы оригинальные данные, полученные в ходе ретроспективного анализа данных пациентов после РПЭ, клинических данных, полученных в результате проспективного исследования, иммуногистохимического исследования архивных морфологических препаратов после РПЭ. для сравнения результатов эффективности предложенных методик использованы данные исследований, полученных ранее по рассматриваемой тематике.

Выявлены статистически достоверные особенности экспрессии FASN в

зависимости от степени злокачественности рака простаты. Так, наблюдалась корреляция с ISUP2 ($r=0.498$, $p<0.01$), обратная корреляция с ISUP 3 ($r=-0.253$, $p<0.01$), обратная корреляция с ISUP4-5 ($r=-0.342$, $p<0.01$).

Установлена зависимость стромальной экспрессии МСТ4 от экспрессии МСТ1 паренхимой опухоли ($r=0.311$, $p<0.01$), корреляция между уровнем экспрессии МСТ4 в строме и МСТ4 в опухоли ($r=0.400$, $p<0.01$). Прогностические модели на основе бинарной логистической регрессии показали, что преобладание стромальной экспрессии МСТ4 над паренхиматозной увеличивало риск биохимического рецидива в 9 раз для всех групп ISUP и в 12 раз — для подгруппы ISUP 1-2. Также, преобладание стромальной экспрессии МСТ4 над паренхиматозной служило предиктором худшей безрецидивной выживаемости после РПЭ. Была также выявлена корреляция между экспрессией глутаминазы и фактом биохимического рецидива ($r=0.378$, $p<0.01$).

Использованы современные методики сбора и обработки исходной информации с использованием программ StatTech 3.0.9, IBM SPSS Statistics 26. Для сравнения признаков между группами использовались U-критерий Манна-Уитни, критерий Краскела-Уоллиса, критерий хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера. Корреляционный анализ проводился с помощью коэффициента Спирмена (для категориальных переменных) и коэффициента Пирсона (для числовых). Прогностические модели вероятности исхода строились методом логистической регрессии. Диагностическая значимость определялась с помощью ROC-анализа. Оценка выживаемости выполнялась по методу Каплана-Майера.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах исследования, включая выбор темы, разработку цели и задач, теоретическое и практическое обоснование методов исследования. Автором проведен всесторонний анализ научной литературы, осуществлено планирование работы, анализ ретроспективной базы данных, наблюдение, сбор клинического материала и активное участие в проведении оперативного

лечения, послеоперационном ведении пациентов, выполнении иммуногистохимического исследования. Автором самостоятельно сформирована база данных, проведен анализ результатов лечения, статистическая обработка полученных данных, а также формулировка выводов и практических рекомендаций. Вклад Вовденко Станислава Викторовича является определяющим на всех этапах проведенного исследования, подготовке опубликованных научных работ и внедрении новых положений в процесс обучения и практику. Предложенная методика стратификации риска рака простаты внедрена в клиническую практику и учебный процесс в Институте урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Материалы и основные положения диссертации доложены и обсуждены на XVI Международном конгрессе Российского общества онкоурологов (Москва, 2021 г.), V Юбилейном международном форуме онкологии и радиотерапии (Москва, 2022 г.) и II Евразийском конгрессе урологов (Уфа, 2023 г.). По результатам исследования опубликовано 3 научные работы в изданиях, индексируемых в базах Scopus и PubMed: "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. Vol. 5. С. 64-70), "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. Vol. 10. № 4. С. 13-20), а также "Role of monocarboxylate transporters and glucose transporters in prostate cancer" (Urologia. 2022. Vol. 90. №3. P. 491-498).

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и 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 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было.

Соискатель Вовденко Станислав Викторович ответил на задаваемые ему в ходе заседания вопросы и привел собственную аргументацию.

На заседании 21 апреля 2025 года диссертационный совет принял решение: За решение научной задачи – стратификации риска рака простаты за счет определения метаболических особенностей опухоли и имеет существенное значение для урологии и андрологии присудить Вовденко Станиславу Викторовичу ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 14 человек, присутствовавших на заседании, из них 8 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 19 человек, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали: за присуждение ученой степени – 14, против присуждения ученой степени – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета
член-корреспондент РАН
доктор медицинских наук, профессор

Аляев Юрий Геннадьевич

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук,
доцент

Крупин Гертман Евгенъевич

«23» апреля 2025 года