

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, Теодоровича Олега Валентиновича на диссертационную работу Саргсяна Шагена Мхитаровича на тему «Значение молекулярно-генетических факторов в прогнозировании рецидивов и прогрессии немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.13 Урология и андрология (медицинские науки).

### **Актуальность темы диссертации**

Рак мочевого пузыря является весьма распространённым заболеванием, занимая второе место среди всех новообразований мочевыделительной системы. В России доля пациентов с РМП составляет 2,8% среди всех пациентов со злокачественными новообразованиями и регистрируется рост заболеваемости. В большинстве случаев при первичном выявлении рак мочевого пузыря ограничен слизистой оболочкой или подслизистой основой и не затрагивает мышечный слой стенки мочевого пузыря. Кроме того, немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря имеет высокую тенденцию к рецидивированию и прогрессии, что делает данное заболевание весьма ресурсоемким для системы здравоохранения и социально значимым. В связи с вышесказанным становится очевидным, что совершенствование тактики лечения и наблюдения пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря является одной из первостепенных задач урологического сообщества.

В настоящее время перспективным направлением развития является изучение молекулярно-генетических факторов рака мочевого пузыря и уже имеются первые успехи. Так, уже существует единая классификация мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря с шестью различными классами с различными характеристиками и прогнозом. Безусловно, создание в будущем единой классификации немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря на основе молекулярно-генетических факторов и внедрение ее в клиническую практику является важным шагом на пути к усовершенствованию тактики лечения и улучшению онкологических результатов.

Резюмируя вышесказанное, диссертационная работа Саргсяна Ш.М., ставящая своей целью улучшение результатов прогнозирования рецидива и прогрессии немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря, является своевременной и актуальной.

## **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом (согласно выписке из протокола заседания ЛЭК РНИМУ им. Н.И. Пирогова №223 от «21» ноября 2022 г. и экспертного заключения от 24.04.2025г.).

Диссертационная работа соответствует принципам и стандартам доказательной медицины. Научная обоснованность и достоверность положений, представленных в работе Саргсяна Ш.М., подтверждаются достаточным объемом и длительностью клинических наблюдений, активным участием автора в оперативном лечении и дальнейшем наблюдении за пациентами, а также применением современных статистических методов для анализа данных. Исследование выполнено на высоком методологическом уровне, соответствующем требованиям, предъявляемым к научным работам. Использование автором актуальной литературы демонстрирует глубокое понимание проблематики и серьезный подход к проведению квалификационного исследования. Выводы работы логично вытекают из полученных результатов и полностью соответствуют поставленным задачам. Положения, выносимые на защиту, сформулированы ясно и корректно, отражая цель, задачи и суть достигнутых результатов диссертационного исследования.

Учитывая приведенные аргументы, обоснованность и достоверность выводов, практических рекомендаций и положений, выносимых на защиту, не вызывают сомнений.

### **Достоверность и новизна исследования, полученных результатов**

Автором проведена комплексная работа, включающая изучение отечественной и зарубежной литературы, а также ретроспективный и проспективный анализ лечения немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. В диссертационной работе Саргсяна Ш.М. представлена репрезентативная выборка клинических случаев (331 пациент с первичным немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря), проведен детальный анализ полученных данных и их статистическая обработка. Результаты исследования тщательно проанализированы и наглядно представлены в виде таблиц и графиков. Основные выводы работы были представлены на ряде научно-практических конференций, что подчеркивает их достоверность и актуальность.

Научная новизна исследования не вызывает сомнений. Определена доля различных молекулярно-генетических подтипов немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря, оценена их роль в прогнозировании рецидивирования и прогрессии немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Разработан способ прогнозирования развития рецидива немышечно-инвазивного рака мочевого

пузыря в течение трех лет после хирургического лечения. Автором также разработана прогностическая модель рецидивирования немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря на основе молекулярно-генетических особенностей.

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

В рамках исследования проведена оценка влияния периоперационных факторов на развитие рецидивов и прогрессии. Установлены факторы, значимо влиявшие на развитие рецидивов и прогрессии немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря.

По результатам иммуногистохимического исследования с антителами к GATA3, CK 5/6 и FOXA1 выполнена классификация опухолей на 4 подтипа. Выявлена значимость молекулярно-генетических подтипов для рецидивирования и прогрессии опухолей, установлен благоприятный прогноз при люминальном подтипе и выявлена вероятность развития рецидива и прогрессии при других подтипах.

Впервые апробирован и внедрен в клиническую практику новый способ прогнозирования развития рецидива немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря в течение трех лет после хирургического лечения (патент на изобретение №2846496, заявка № 2024135528 от 27.11.2024г.).

На основе молекулярно-генетических факторов разработана и внедрена в клиническую практику модель прогнозирования рецидивирования немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (свидетельство о регистрации ПО для ЭВМ «Модель прогнозирования риска рецидива немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря на основе молекулярно-генетических характеристик» № 2025685766 от 26.09.2025г.).

Разработка собственного калькулятора риска рецидива и модификация алгоритма лечения немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря имеют важное социально-демографическое значение.

Результаты диссертационной работы внедрены в практику отделения урологии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы», отделений урологии, онкоурологии, СКП ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ» и включены в учебный процесс кафедры урологии и андрологии имени академика Н.А. Лопаткина Института хирургии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ.

## **Соответствие содержания диссертации паспорту научной специальности**

Область диссертационного исследования Саргсяна Шагена Мхитаровича соответствует специальности 3.1.13 — Урология и андрология. Использование данных положений в клинической урологии может улучшить результаты хирургического лечения пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря.

### **Личный вклад автора**

Автор принимал непосредственное участие в планировании, организации и проведении исследования. Автором осуществлен подбор и сравнительный анализ историй болезни пациентов, вошедших в группы диссертационного исследования. Автор лично участвовал в проведении операций, отбирал послеоперационным материал для проведения ИГХ-исследования, осуществлял обзор литературы по теме исследования, выполнял статистическую обработку и сравнительный анализ полученных данных, автором обобщены результаты исследования.

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенность и подтверждение ее публикаций в печати**

Диссертационная работа Саргсяна Ш.М. оформлена в соответствии с требованиями ВАК и написана в традиционной форме. Название и цель полностью отражают содержание. Диссертация изложена на 126 страницах, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 45 рисунками, содержит 14 таблиц. Список литературы включает 161 библиографических источников, из них – 26 отечественных и 135 – зарубежных авторов.

Автореферат и текст диссертации Саргсяна Шагена Мхитаровича оформлены в соответствии с требованиями действующего ГОСТ 7.0.11-2011 «Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления». Содержание автореферата соответствует основным положениям и выводам диссертации.

Введение содержит все необходимые разделы: актуальность исследования, степень разработанности темы, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология и методы исследования, основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов.

В первой главе автор приводит обзор отечественных и зарубежных данных по исследуемой проблеме. Поиск литературы осуществлялся в русскоязычных (eLibrary/РИНЦ) и англоязычных (PubMed) базах данных. В обзор включены оригинальные статьи и систематические обзоры, опубликованные в рецензируемых журналах. Обзор литературы полно отражает текущее состояние изучаемой проблемы, а также затрагивает спорные аспекты рассматриваемой темы. Материал изложен доступным языком, легко воспринимается и включает данные современных многоцентровых исследований и клинических испытаний, связанных с темой диссертации.

Во второй главе, посвященной материалам и методам, автор подробно описывает дизайн исследования, критерии распределения пациентов по группам и приводит предоперационные характеристики пациентов.

Третья глава содержит детальные результаты лечения 331 пациента и их статистическую обработку. Проведена оценка клинической эффективности и осложнений после различных видов трансуретральной резекции стенки мочевого пузыря с опухолью, с использованием различной энергии и с различным послеоперационным ведением пациентов. Выполнено ИГХ-исследование послеоперационного материала 162 пациентов. Также выполнена оценка значимости различных факторов в развитии рецидивов и прогрессии немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Автором разработан новый способ прогнозирования развития рецидива немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря, модель прогнозирования рецидивирования на основе молекулярно-генетических факторов. Кроме того, продемонстрирована связь между молекулярно-генетическим подтипом и прогнозом заболевания.

В четвертой главе представлено подробное обсуждение полученных результатов, их интерпретация и сравнение с данными других исследований.

В заключении автор кратко резюмирует итоги проведенного исследования, акцентирует внимание на ключевых положениях и обобщает научно-практический вклад своей работы. Выводы полностью соответствуют поставленным задачам и логически завершают диссертационное исследование.

### **Полнота изложения материалов диссертации в публикации**

Результаты исследования в полном объеме представлены в печати. По теме диссертации опубликовано 9 работ, в том числе 2 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed; 2 обзорные статьи; 3 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций; 1 патент на изобретение; 1 свидетельство о регистрации программы для ЭВМ.

## Заключение

Таким образом, диссертация Саргсяна Шагена Мхитаровича на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержатся новые аспекты решения комплексной научно-практической задачи: улучшение результатов прогнозирования рецидива и прогрессии немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря, имеющей существенное значение для урологии и андрологии, 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 № 0692 /Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), а ее автор Саргсян Шаген Мхитарович заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности – 3.1.13 Урология и андрология.

### Официальный оппонент:

доктор медицинских наук (3.1.13 – Урология и андрология), профессор, заведующий кафедрой эндоскопической урологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства Здравоохранения РФ

Теодорович Олег Валентинович

«5» мая 2026 г.

Подпись д.м.н., профессора Теодоровича О.В. заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ДПО

РМАНПО Минздрава России

Доктор медицинских наук, оппонент



Шестакова Е. А.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ

117997, г. Москва, ул. Баррикадная, дом 2/1, стр. 1, каб. 213

Телефон: +7 (499) 252 00 65

E-mail: Uch-sovet@rmapo.ru