

В 2023 году зачислена в число аспирантов 1-го курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования – программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по направлению подготовки 06.06.01. Биологические науки.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 2277/Ао от 13.10.2025 выдана в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2022 года работает в должности младшего научного сотрудника лаборатории цифрового микроскопического анализа Института регенеративной медицины Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по настоящее время.

Научные руководители:

Калабресе Витторио, PhD, профессор кафедры нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Файзуллин А.Л., кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией цифрового микроскопического анализа Института регенеративной медицины Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. 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 «Морфологическая градация рака почки с применением программных решений на основе искусственного интеллекта», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 1.5.22. Клеточная биология, 3.3.2. Патологическая анатомия, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Выполненная работа представляет собой законченную, самостоятельную научно-квалификационную работу. В рамках научно-исследовательской работы

впервые количественно оценена доля опухолевых клеток с выраженными ядрышками в светлоклеточном почечно-клеточном раке и показана её прямая связь со степенью злокачественности и выживаемостью пациентов. Определён клинически значимый пороговый критерий — наличие не менее 10 % клеток с видимыми ядрышками, при котором прогноз выживаемости достоверно ухудшается. Кроме того, установлены отличительные показатели клеточного состава для всех степеней злокачественности и выявлены морфологические паттерны опухолевой ткани, имеющие прогностическое значение.

В ходе работы проведена разработка и верификация алгоритма глубокого обучения для автоматизированной идентификации клеток с выраженными ядрышками на цифровых гистологических изображениях. Модель была интегрирована в программное обеспечение для просмотра гистологических препаратов, была апробирована практикующими врачами-патологоанатомами и подтвердила свою практическую применимость и удобство для специалистов.

Работа Ивановой Е.И. «Морфологическая градация рака почки с применением программных решений на основе искусственного интеллекта» представляет собой комплексное исследование, сочетающее современные методы морфометрии и компьютерного анализа изображений с классическим морфологическим подходом. Полученные результаты обладают значительной теоретической и практической ценностью: они уточняют существующие классификационные критерии WHO/ISUP и могут быть использованы для повышения точности морфологической диагностики и индивидуализации прогноза течения заболевания.

Работа соответствует всем требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Почечно-клеточный рак (ПКР) составляет около 90 % всех злокачественных опухолей почки и представляет собой гетерогенную группу новообразований, различающихся по гистологической структуре, молекулярным характеристикам, клиническому течению и ответу на терапию. В России ПКР

входит в число наиболее быстро растущих по заболеваемости онкологических заболеваний: у мужчин занимает второе место по темпам прироста (38,8 %), у женщин — третье (47,7 %). Несмотря на совершенствование диагностики, отмечается рост доли запущенных форм, что отражает реальное увеличение заболеваемости. По данным глобальной статистики, в 2020 году зарегистрировано более 430 тысяч новых случаев ПКР, причём у мужчин заболевание встречается почти в два раза чаще, чем у женщин.

Наиболее распространённым гистологическим вариантом является светлоклеточный почечно-клеточный рак (сПКР), составляющий 60–75% всех случаев и происходящий из эпителия почечных канальцев. Одной из ключевых задач современной морфологической диагностики сПКР остаётся объективное определение степени дифференцировки опухоли, тесно связанной с прогнозом заболевания.

Ранее для оценки степени злокачественности применялась 4-ступенчатая классификация Fuhrman (1982), основанная на размерах ядер и выраженности ядрышек. Однако данный подход показал ограниченную воспроизводимость и высокую вариабельность между наблюдателями. Современная классификация WHO/ISUP (2018) уточнила морфологические критерии, но и она не полностью отражает гетерогенность опухолей и не обеспечивает достаточной персонализации прогноза.

Одним из перспективных направлений повышения точности морфологической диагностики является цифровая патология — преобразование гистологических препаратов в цифровой формат с последующим анализом при помощи методов искусственного интеллекта (ИИ). Эти технологии позволяют автоматизировать морфометрические измерения, выявлять зоны наибольшей злокачественности («горячие точки») и обеспечивать объективную оценку структурных особенностей опухоли.

Таким образом, актуальной задачей данного исследования является разработка и внедрение инструментов цифровой морфометрии, позволяющих объективизировать оценку степени злокачественности сПКР, повысить

воспроизводимость диагностики и создать основу для персонализированного прогноза.

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

Научные результаты, обобщенные в научной работе Ивановой Е.И., получены ею самостоятельно в ходе работы в Институте регенеративной медицины Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Автором выполнен значительный объём самостоятельных исследований, включающих сбор и верификацию клинико-морфологического материала, аннотирование скан-изображений, валидацию работы алгоритма машинного обучения для автоматизированной оценки опухолевых клеток. Диссертантом проведён как качественный, так и количественный анализ клеточного состава опухоли с определением доли клеток с выраженными ядрышками, установлены характерные показатели для всех степеней злокачественности и предложен клинически значимый порог, отражающий прогноз заболевания. Автором на основе детального морфологического анализа было выделено 4 гистологических паттерна сПКР и дано их подробное описание, а также проведена оценка выживаемости пациентов для каждого паттерна.

Иванова Е.И. самостоятельно планировала и проводила эксперименты, выполняла статистическую обработку данных, анализировала и интерпретировала результаты.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность результатов проведённого исследования обеспечивается использованием адекватных современному уровню науки методов морфологического, морфометрического и статистического анализа, а также корректным выбором и объёмом исследуемого материала.

Для исключения случайных и систематических ошибок использованы репрезентативные выборки цифровых гистологических изображений, полученные из нескольких независимых источников. Проводилась детальная

верификация клинико-морфологических данных, что обеспечило высокую воспроизводимость результатов.

Применение стандартизированных протоколов подготовки материала, единых критериев оценки и процедур контроля качества гистологических изображений (исключение артефактов, неравномерного окрашивания и дефектов сканирования) повысило надёжность исходных данных.

Результаты статистически подтверждены: при обработке данных использованы методы описательной статистики, ROC-анализ, а также оценка достоверности различий с применением непараметрических тестов. Для анализа выживаемости использованы методы Каплана – Майера и лог-ранговый тест.

Полученные закономерности между долей клеток с выраженными ядрышками, степенью злокачественности и выживаемостью пациентов воспроизводимы на независимых подвыборках данных и согласуются с общепринятыми представлениями о морфологических и клинических особенностях светлоклеточного почечно-клеточного рака, что подтверждает высокую степень достоверности и надёжности результатов исследования

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

В настоящей работе впервые проведён комплексный морфологический и морфометрический анализ светлоклеточного почечно-клеточного рака (сПКР) с использованием методов цифровой патологии и алгоритмов искусственного интеллекта. Проведена количественная оценка доли опухолевых клеток с выраженными ядрышками и установлена её связь со степенью злокачественности опухоли и выживаемостью пациентов. Определён клинически значимый порог $\geq 10\%$ таких клеток, при превышении которого прогноз заболевания достоверно ухудшается. Выделены четыре морфологических паттерна опухолевой ткани, различающиеся по структуре, клеточному составу и клиническому течению. Разработан и апробирован алгоритм глубокого обучения для автоматизированного распознавания клеток с выраженными ядрышками, интегрированный в программное обеспечение для просмотра цифровых гистологических изображений; показана возможность его

использования в рутинной патологоанатомической практике для объективизации градации опухолей почки.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Настоящее диссертационное исследование посвящено разработке и внедрению новых методов морфологической оценки светлоклеточного почечно-клеточного рака с использованием технологий цифровой патологии и искусственного интеллекта. В работе проведён анализ клеточного состава опухоли с количественной оценкой доли клеток с выраженными ядрышками и установлена её связь со степенью злокачественности и прогнозом заболевания. Разработанная модель позволяет автоматически выделять и классифицировать клетки по степени дифференцировки, обеспечивая объективность и воспроизводимость результатов морфологической диагностики. Полученные данные могут быть использованы для совершенствования критериев WHO/ISUP классификации и внедрения систем поддержки принятия решений в практику патологоанатомических отделений, способствуя повышению точности прогноза и персонализации терапии больных раком почки.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Автором проведено комплексное исследование морфологических и морфометрических характеристик светлоклеточного почечно-клеточного рака с применением методов искусственного интеллекта. Впервые выполнен количественный анализ доли опухолевых клеток с выраженными ядрышками и показана её взаимосвязь со степенью злокачественности и выживаемостью пациентов. Автор принимала участие в тестировании и валидации модели глубокого обучения для автоматического выделения и классификации клеток по степени дифференцировки, а также провела валидацию её прогностической значимости на клинических данных.

Полученные результаты расширяют современные представления о морфологических критериях оценки светлоклеточного рака почки и подтверждают возможность использования объективных цифровых показателей для уточнения прогноза заболевания. Результаты исследования представляют

научную и практическую ценность, так как создают предпосылки для пересмотра существующих классификационных подходов и внедрения технологий цифровой патологии в клиническую практику.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Результаты, полученные в ходе исследования, могут быть использованы в качестве дополнений к классификации WHO/ISUP для светлоклеточного почечно-клеточного рака. Результаты исследования были внедрены в учебный процесс Института регенеративной медицины Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) при изучении дисциплин «Введение в регенеративную медицину», «Молекулярно-биологические основы регенеративной медицины», читаемых студентам по направлениям подготовки 31.05.01 «Лечебное дело», 31.05.02 «Педиатрия», 06.04.01 «Биология» (акт № 719 от 17.06.2025).

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

Этическая экспертиза научного исследования не проводилась, т.к. материалом для исследования служат оцифрованные изображения препаратов почечных биоптатов и светлоклеточного почечно-клеточного рака.

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертация соответствует Паспорту научной специальности 1.5.22. Клеточная биология, пункту 22 направлений исследований «Разработка и применение новых экспериментальных моделей и методов гистотехнологии, культивирования клеток, цитологической диагностики, иммуоцитохимии, микроскопии, компьютерной морфометрии, цифрового анализа изображений, методов молекулярно-генетического анализа индивидуальных клеток, а также, других методов, необходимых для проведения исследований в области клеточной биологии».

Диссертация также соответствует Паспорту научной специальности 3.3.2. Патологическая анатомия, пункту 5 направлений исследований «Совершенствование клинико-морфологических классификаций болезней с их

симптомами и синдромами, определяемыми спецификой этиологических факторов. Разработка теории диагноза».

• Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По результатам исследования автором опубликовано 13 работ, в том числе 1 научная 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 международных базах Scopus, PubMed, 4 иные публикации по результатам исследования, 6 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России:

1) Периимплантационное таргетирование с помощью модифицированных аденовирусных векторов / Н. Б. Сержникова, А. Л. Файзуллин, А. А. Антошин, А. А. Тимакова, Е. И. Иванова, Б. П. Ершов, Н. М. Файзуллина, И. В. Уласов, А. С. Малоголовкин, С. Л. Котова, П. С. Тимашев // Журнал анатомии и гистопатологии. — 2024. — Т. 13. — № 4. — С. 61–74.

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные, индексируемые базы данных Scopus, PubMed:

1) Towards accurate and efficient diagnoses in nephropathology: an AI-based approach for assessing kidney transplant rejection / A. Fayzullin, E. Ivanova, V. Grinin, D. Ermilov, S. Solovyeva, M. Balyasin, A. Bakulina, P. Nikitin, Y. Valieva, A. Kalinichenko, A. Arutyunyan, A. Lychagin, P. Timashev // Computational and Structural Biotechnology Journal. — 2024. — Vol. 24. — P. 571–582.

2) Predicting Grade and Patient Survival in Renal Cancer Using Machine Learning Analysis of Nucleolar Prominence / E. Ivanova, A. Fayzullin, V. Grinin, D. Zhavoronkov, D. Ermilov, M. Balyasin, A. Timakova, A. Bakulina, Y. Osmanov, E.

Rudenko, A. Arutyunyan, R. Parchiev, N. Shved, M. Astaeva, A. Lychagin, T. Demura, P. Timashev // *Cancer Medicine*. — 2025. — Vol. 14. — № 17. — e71196. — [Electronic resource]

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

1) Empowering renal cancer management with AI and digital pathology: pathology, diagnostics and prognosis / E. Ivanova, A. Fayzullin, V. Grinin, D. Ermilov, A. Arutyunyan, P. Timashev, A. Shekhter // *Biomedicines*. — 2023. — Vol. 11. — e2875. — [Electronic resource]

2) Artificial intelligence assists in the detection of blood vessels in whole slide images: practical benefits for oncological pathology / A. Timakova, V. Ananov, A. Fayzullin, V. Makarov, E. Ivanova, A. Shekhter, P. Timashev // *Biomolecules*. — 2023. — Vol. 13. — e1327. — [Electronic resource]

3) Иванова, Е. И. Сочетание светлоклеточного почечно-клеточного рака и высокодифференцированной нейроэндокринной опухоли почки / Е. И. Иванова, С. Е. Соловьева, О. В. Должанский // *Клиническая и экспериментальная морфология*. — 2022. — Т. 11. — № 3. — С. 67–72.

4) Множественные гепатоцеллюлярные аденомы и почечноклеточный рак, ассоциированные с приёмом бодибилдером анаболических андрогенных стероидов / М. М. Морозова, Е. И. Иванова, Н. К. Чардаров, О. В. Должанский, Г. А. Шатверян, Ю. Р. Камалов // *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. — 2021. — № 10. — С. 105–109.

Материалы конференций по теме диссертационного исследования:

1) Технологии искусственного интеллекта для морфологии: возможности и перспективы / А. Л. Файзуллин, Е. И. Иванова, В. О. Гринин, А. А. Бакулина, П. С. Тимашев. — Текст: непосредственный // *Материалы Международного конгресса «Биотехнология: состояние и перспективы развития» / Москва: ООО «ЭКСПО-БИОХИМ-ТЕХНОЛОГИИ»,. —, 2021. — С. 155–156.*

2) Применение нейронных сетей для морфологического анализа перимплантных тканей / А. Л. Файзуллин, А. А. Земеров, А. С. Балкивский,

А. А. Бакулина, Е. И. Иванова, П. С. Тимашев. — Текст: непосредственный // Гены и клетки. — 2022. — Т. 17. — № 3. — С. 239.

3) Применение искусственного интеллекта в анализе скан-изображений гистологических препаратов почки / А. Л. Файзуллин, Е. И. Иванова, В. О. Гринин, Д. М. Ермилов, А. В. Лычагин, П. С. Тимашев. — Текст: непосредственный // Вычислительная биология и искусственный интеллект для персонализированной медицины : сборник тезисов конференции «Информационные технологии для персонализированной медицины». — Москва: ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, 2023. — С. 122.

4) Применение искусственного интеллекта для диагностики отторжения трансплантата почки / Е. И. Иванова, А. Л. Файзуллин, В. О. Гринин, Д. М. Ермилов, А. В. Лычагин, П. С. Тимашев. — Текст: непосредственный // VII Сеченовский международный биомедицинский саммит: мегатренды в биомедицине (SIBS-2023) : сборник тезисов. / — Москва: ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), 2023. — С. 49.

5) Применение искусственного интеллекта для диагностики отторжения почечных трансплантатов: перспективы в регенеративной медицине / Е. И. Иванова, А. Л. Файзуллин, В. О. Гринин, П. С. Тимашев. — Текст: непосредственный // Материалы VI Национального конгресса по регенеративной медицине. — Санкт-Петербург: Эко-Вектор, 2024. — С. 1157.

6) Иванова, Е. И. Применение программных решений на основе искусственного интеллекта для морфологической градации рака почки / Е. И. Иванова. — Текст: непосредственный // IX Всероссийский молодежный научный форум «Наука будущего — наука молодых» : сборник тезисов докладов участников / Самара: Дирекция ИНКОНСАЛТ —, 2024. — С. 186.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1) Применение искусственного интеллекта в анализе скан-изображений гистологических препаратов почки / Вычислительная биология и искусственный интеллект в персонализированной медицине (г. Москва, 9–11 августа 2024 г.).

2) Применение искусственного интеллекта для диагностики отторжения трансплантата почки / VII Сеченовский международный биомедицинский саммит: мегатренды в биомедицине (SIBS-2023) (г. Москва, 8–9 ноября 2023 г.).

3) Применение программных решений на основе искусственного интеллекта для морфологической градации рака почки / Цифровое морфологическое пространство. Сегодня и завтра (г. Москва, 18 апреля 2024 г.).

4) Инновационная классификация светлоклеточного рака почки: мультимодальный анализ характеристик опухоли с помощью искусственного интеллекта / Вычислительная биология и искусственный интеллект в персонализированной медицине, (г. Москва, 7-9 августа 2024 г.).

5) Новый подход к морфологической градации рака почки при помощи программных решений на основе искусственного интеллекта / IV Российский Диагностический Саммит (г. Москва, 2-4 октября 2024 г.).

6) Применение программных решений на основе искусственного интеллекта для морфологической градации рака почки / Финал конкурса НИР «IX Всероссийский Молодежный Научный Форум Наука Будущего — Наука Молодых», (г. Самара, 28 октября – 1 ноября 2024 г.).

7) Новый подход к морфологической градации рака почки при помощи программных решений на основе искусственного интеллекта / VIII Сеченовский Международный биомедицинский саммит (SIBS-2024), (г. Москва, 6-7 ноября 2024 г.)

8) Морфологическая градация рака почки с применением программных решений на основе искусственного интеллекта / V Международный саммит по цифровой медицине и информационным технологиям в здравоохранении «Цифроайтимед» (г. Москва, 1 октября 2025 г.).

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от

по цифровой медицине и информационным технологиям в здравоохранении
«Цифроайтимед» (г. Москва, 1 октября 2025 г.).

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Ивановой Елены Ильиничны «Морфологическая градация рака почки с применением программных решений на основе искусственного интеллекта», рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 1.5.22. Клеточная биология, 3.3.2. Патологическая анатомия.

Заключение принято на заседании Института регенеративной медицины Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 29 чел.

Результаты голосования: «за» – 29 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., выписка из протокола № 13 от 21 октября 2025 г.

Председательствующий на заседании

Доктор химических наук, профессор,
научный руководитель Научно-технологического
парка биомедицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ
имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)



П.С. Тимашев