

Заключение

диссертационного совета ДСУ 208.001.01 ФГАОУ ВО 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 № 74.01-24/203-2021

решение диссертационного совета от 20 декабря 2021 года № 13

О присуждении Жданову Павлу Николаевичу, гражданину России, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Значение PD-L1 сигнального пути в прогрессии основных молекулярных типов мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря» в виде рукописи по специальности 14.03.02 – Патологическая анатомия принята к защите 15 ноября 2021г., протокол № 12 диссертационным советом ДСУ 208.001.01 ФГАОУ ВО 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 Университета № 0463 от 28.05.2020г.).

Жданов Павел Николаевич 1977 года рождения в 2000 году окончил государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Новосибирскую государственную медицинскую академию Министерства здравоохранения российской Федерации по специальности «Лечебное дело».

С 2021 года является соискателем кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

С 2020 года Жданов Павел Николаевич работает в должности врача-патологоанатома патологоанатомического отделения в ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения города Москвы» по настоящее время.

Диссертация «Значение PD-L1 сигнального пути в прогрессии основных молекулярных типов мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря» по специальности 14.03.03 – Патологическая анатомия выполнена на кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии и кафедре патологической анатомии им. академика А.И. Струкова Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Научный руководитель: доктор медицинских наук, доцент Блинова Екатерина Валериевна, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии, профессор кафедры.

Научный консультант: доктор медицинских наук, доцент Демур Татьяна Александровна, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, кафедра патологической анатомии им. академика А.И. Струкова, профессор кафедры.

Официальные оппоненты:

- Орлинская Наталья Юрьевна, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение

высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра патологической анатомии, заведующая кафедрой;

- Абакушина Елена Вячеславовна, доктор медицинских наук, ООО «Текон Медицинские приборы», отдел по разработке и исследованиям в области иммунологии, руководитель отдела, заместитель генерального директора – дали положительное заключение.

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России. г. Москва в своем положительном заключении, составленным доктором медицинских наук, доцентом Рябоштановой Еленой Ивановной - профессором кафедры патологической анатомии указала, что 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.

На автореферат диссертации поступил отзыв от: кандидата медицинских наук, заведующего патологоанатомическим отделением, ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева" Минздрава России, г. Москва – Коновалова Дмитрия Михайловича.

Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

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

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

Соискатель имеет 5 опубликованных работ все по теме диссертации общим объемом 1,4 печатных листа, из них числе 3 статьи индексируемых в международной базе Scopus, PubMed, Web of Science), 2 статьи в научно-практических журналах.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Patient-Derived Non-Muscular Invasive Bladder Cancer Xenografts of Main Molecular Subtypes of the Tumor for Anti-Pd-11 Treatment Assessment/ E. Blinova, D. Roshchin, E. Kogan, E. Samishina, T. Demura, O. Deryabina, I. Suslova, D. Blinov, **P. Zhdanov**, U. Osmanov, M. Nelipa, A. Kaprin // **Cells.** – 2019. – Vol. 8(6). – P.1-17.
2. Prognostic Role of *FGFR3* Expression Status and Tumor-Related MicroRNAs Level in Association with PD-L1 Expression in Primary Luminal Non-

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана биологическая *in vivo* экспериментальная модель для формирования основных молекулярных подтипов гетеротопического ксенографтного мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря человека с использованием в качестве носителя гуманизированных иммунодефицитных мышей BALB/c nu/nu;

определено влияние степени активности PD-L1 сигнального пути на выживаемость животных с ксенографтом первичного и рецидивного базального, люминального и двойного негативного p53-мутантного молекулярных подтипов мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря;

изучено влияние вида адъювантной внутривезикулярной лекарственной терапии по поводу первичной опухоли на безрецидивную выживаемость пациентов с базальным, люминальным и двойным негативным p53-экспрессирующим мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря;

определены значимые предикторы опухолевой прогрессии люминального молекулярного типа мышечно-неинвазивной уротелиальной карциномы (степень злокачественности опухоли в комбинации с экспрессией протеина p53 и PD-L1 клетками опухоли и CD8+ Т-лимфоцитами);

проведенное молекулярно-генетическое исследование показало, что ответ рецидивной уротелиальной карциномы на специфическую иммунобиологическую терапию препаратом химерных моноклональных антител к PD-L1 не связан с уровнем экспрессии и частотой мутаций в экзоне 7 гена *FGFR3*, а также экспрессией микроРНК-145а и 200 в клетках опухолевого узла.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны важнейшие механизмы прогрессии первичных и рецидивных CR5/6-, GATA3-экспрессирующего и дважды негативного p53-мутантного молекулярных вариантов уротелиальной карциномы в зависимости от уровня экспрессии PD-L1 клетками опухоли и CD8+ Т-лимфоцитами;

использован комплекс существующих базовых методов исследования: классического светооптического метода, иммуногистохимии и молекулярно-генетических методов исследования опухолевого материала пациентов наряду с применением уникальной модельной ксенографтной опухолевой системы на животных;

изложены основные этапы формирования экспериментальной *in vivo* платформы для изучения механизмов опухолевой прогрессии неинвазивной уротелиальной карциномы, включающие выбор линии животных, гуманизацию путем сублетального облучения и последующей трансплантации человеческих лимфоцитов, трехступенчатую перевивку живых опухолевых фрагментов;

изучены особенности экспрессии некодирующих последовательностей нуклеиновых кислот – микроРНК-145а и микроРНК-200 на предмет выявления их прогностического потенциала;

проведена модернизация подходов к прогнозированию течения первичной и рецидивной уротелиальной опухоли мочевого пузыря на основе определенных маркеров опухолевой прогрессии.

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

результаты внедрены в научную работу кафедр патологической анатомии имени академика А.И. Струкова, оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), в исследовательский процесс кафедры онкологии Медицинского института ФГБОУ ВО «Национальный

исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»;

полученные результаты могут быть использованы при разработке национальных клинических рекомендаций для диагностики и лечения пациентов с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря для определения безрецидивной выживаемости пациентов с люминальным молекулярным подтипом опухоли наряду с определением степени ее злокачественности при решении вопроса о назначении вида внутривезикулярной терапии. Совокупность методов ИГХ определения молекулярного подтипа опухоли, PD-L1-экспрессии может быть применена при проведении популяционных исследований для выявления общих закономерностей канцерогенеза при данном типе опухолей;

полученные результаты способствуют улучшению морфологической диагностики и дают новые возможности для дифференциальной диагностики типов почечноклеточного рака. Также полученные данные позволяют обосновать прогноз заболевания и возможность использования новых методов терапии названных заболеваний.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

результаты получены при использовании современного сертифицированного оборудования (световой микроскоп Leica DM2000, Leica Bond Max, секвенатор Thermo Fisher) и компьютерных программ (IBM SPSS). Использованные методы применялись в соответствии с поставленными задачами. Использована современная диагностическая аппаратура и лабораторное оборудование, методы морфологической и молекулярно-генетической диагностики, что позволило получить статистически значимые результаты, характеризующиеся воспроизводимостью;

теория построена на основании результатов глубокого анализа литературных данных, представленных по изучаемой проблематике, и согласуется с имеющимися в настоящее время экспериментальными и практическими данными по теме исследования;

идея базируется на анализе и обобщении теоретико-практических данных зарубежных и отечественных исследований, анализе результатов практического применения используемых в работе методов и ранее полученных с их помощью данных;

использованы современные методы сбора и анализа материала с применением различных методов исследования и статистической обработкой данных. Объем исследования достаточен для формирования заключения;

проведено сравнение авторских и литературных (отечественных и иностранных) данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике;

установлено, что по значительной части полученных автором результатов предшествующие публикации в доступной научной литературе отсутствуют.

Личный вклад соискателя состоит в том, что автор разработал дизайн и программу исследования, принимал участие в обследовании 243 пациентов с опухолью мочевого пузыря. Личное участие автора выразалось в выполнении экспериментальной части исследования, морфологического, иммуногистохимического, молекулярно-генетического, морфометрического анализа. Освоены использованные в работе методы исследования, проведена статистическая обработка и анализ полученных данных. Диссертантом лично сформулированы выводы, практические рекомендации и положения, выносимые на защиту. Анализ и интерпретация полученных данных представлены автором в 5 научных публикациях.

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)», утвержденным приказом ректора от 31.01.2020 г. №0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, присутствовавших на заседании, из них 7 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 25 человек, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора проголосовали: за присуждение ученой степени - 19, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

На заседании 20 декабря 2021 года диссертационный совет принял решение присудить Жданову Павлу Николаевичу ученую степень кандидата медицинских наук.

Председатель
диссертационного совета

Ученый секретарь
диссертационного совета



Дыдыкин Сергей Сергеевич

Тертычный Александр Семенович

«22» декабря 2021 года