

Заключение

диссертационного совета ДСУ 208.001.01 ФГАОУВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

аттестационное дело № 74.01-24/163-2020

решение диссертационного совета от 15 марта 2021 года № 4

О присуждении Османову Юсифу Ислам оглы, гражданину России, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Патологическая анатомия и молекулярный профиль редких форм почечно-клеточных карцином и уротелиального рака лоханки» в виде рукописи по специальности 14.03.02 – Патологическая анатомия и принята к защите 16 ноября 2020 г., протокол № 10 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.).

Османов Юсиф Ислам оглы 1975 года рождения, в 1998 году окончил Азербайджанский медицинский университет им. Н. Нариманова, Азербайджанская Республика по специальности «лечебное дело».

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Синовиальная саркома: иммуногистохимические критерии, дифференциальная диагностика» защитил в 2009 году в диссертационном совете, созданном на базе Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П.Павлова.

С 2016 года является соискателем кафедры патологической анатомии им. академика А.И. Струкова Института клинической медицины им. Н.В.

Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2010 года Османов Юсиф Ислам оглы работает заведующим отделением патологической анатомии с цитологической лабораторией Частное учреждение здравоохранения Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина» по настоящее время, с 2016 года по совместительству доцентом кафедры 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 Минздрава России (Сеченовский Университет) по настоящее время.

Диссертация «Патологическая анатомия и молекулярный профиль редких форм почечно-клеточных карцином и уротелиального рака лоханки» в виде рукописи по специальности 14.03.02 – Патологическая анатомия выполнена на кафедре патологической анатомии им. академика А.И. Струкова Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор Коган Евгения Алтаровна ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, кафедра патологической анатомии им. академика А.И. Струкова, заведующая кафедрой.

Официальные оппоненты:

- Рыбакова Маргарита Григорьевна, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский

университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, кафедра патологической анатомии, заведующая кафедрой;

- Орлинская Наталья Юрьевна, доктор медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, кафедра патологической анатомии, заведующая кафедрой;

- Смирнова Елена Александровна, доктор биологических наук, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, отделение патологической анатомии опухоли с прозектурой отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей, научный консультант - дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России г. Ростов в своем положительном заключении, составленном доктором медицинских наук, профессором, Дерижановой Ириной Сергеевной – заведующей кафедрой патологической анатомии указала, что Диссертационная работа Османова Юсифа Ислам оглы на тему: «Патологическая анатомия и молекулярный профиль редких форм почечноклеточных карцином и уротелиального рака лоханки», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.02 - патологическая анатомия, является самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной проблемы: изучение морфологических, молекулярно-биологических особенностей редких форм почечно-клеточной карциномы и уротелиального рака лоханки и разработка более совершенных диагностических критериев для этих новообразований. Полученные автором результаты оригинальны, имеют несомненную научную и практическую значимость. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Османова Юсифа Ислам оглы соответствует требованиям п.15 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 31.01.2020 года № 0094/Р, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.02 - патологическая анатомия.

Соискатель имеет 28 научных работ, из них 21 работы по теме диссертации общим объемом 4,5 печатных листа, из них 14 статей рецензируемых научных изданиях (в том числе 5 статьи индексируемые в международной базе Scopus), 1 статья в материалах конференций, 2 статьи в материалах съезда, 4 статьи в научно-практических журналах.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. **Османов Ю.И.** Сравнительная морфологическая характеристика и иммунофенотип уротелиальных карцином почечной лоханки и мочевого пузыря / Ю.И. Османов, Ж.А. Гаيبов, Е.А. Коган и др. // **Архив патологии.** –2018.– Т80. –№ 5. –С. 23–32.
2. **Османов Ю.И.** Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика молекулярных подтипов уротелиальных карцином / Ю.И. Османов, Ж.А. Гаيبов, Е.А. Коган и др. // **Архив патологии.** – 2019.–Т81. –№5. –С.35–44.
3. **Османов Ю.И.** Морфологическая характеристика и иммунофенотип почечно-клеточных карцином с эозинофильной цитоплазмой / Ю.И. Османов, Е.А. Коган, С.Г. Раденска-Лоповок // **Архив патологии.**– 2020.– Т82. –№2. –С.20–29.

На автореферат поступили отзывы от: доктора медицинских наук, профессора, заведующего лабораторией иммуноморфологией воспаления, главного научного сотрудника ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека» Минобрнауки России, г. Москва – Макаровой Ольги Васильевны; доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ставрополь – Чукова Сергея Залимовича; доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой анатомии человека, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Курск – Харченко Владимира Васильевича; доктора медицинских наук, профессора кафедры эндоскопической урологии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва – Шатохина Максима Николаевича; доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой урологии ЧУ ДПО «Медицинская школа ЕМС», АО «Европейский Медицинский центр», г. Москва - Григорьева Николая Александровича.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

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

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России г. Ростов выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований впервые:

-определены наиболее информативные и стабильно выявляемые иммунофенотипические, ультраструктурные и молекулярные критерии,

позволяющие дифференцировать различные гистологические варианты почечно-клеточной карциномы, включая ее редкие варианты;

-установлен гистогенез мультилокулярной кистозной опухоли с низким потенциалом малигнизации, светлоклеточного папиллярного, транслокационного, муцинозного тубулярного и веретенчаточного, тубулокистозного вариантов почечно-клеточной карциномы, медуллярного рака почки и почечно-клеточной карциномы, ассоциированной с приобретенной кистозной болезнью почки;

-определены и изучены гибридная онкоцитарная/хромофобная опухоль, эозинофильная солидно-кистозная почечно-клеточная карцинома и фолликулярная карцинома почки, не входящие в последнюю Международную гистологическую классификацию опухолей почки (2016 г.);

- определены и изучены новые варианты классической папиллярной почечно-клеточной карциномы: уртинподобная, онкоцитарная, солидная и бифазная альвеолярная плоскоклеточная карциномы;

- изучены гистологические особенности и иммунопрофиль редких гистологических форм уротелиального рака почечной лоханки: уротелиальная карцинома с плазмоцитойдной и перстневидной дифференцировкой, железистой метаплазией, тубулярным компонентом и канцеризацией канальцев, а также лимфоэпителиомоподобной, липоидной, микропапиллярной, светлоклеточной, низкодифференцированной, саркоматоидной, микролюминальной и инвертированной уротелиальных карцином;

-на основании классификации, приведенной в «Атласе ракового генома», установлены молекулярные профили гистологических вариантов поверхностных и мышечно-инвазивных уротелиальных карцином.

Теоретическая и практическая значимость исследования обоснована тем, что в исследовании показаны характерные иммунофенотипические и молекулярно-биологические признаки каждого гистологического варианта почечно-клеточной карциномы и уротелиального рака почечной лоханки, что,

в свою очередь, отражает особенности сигнальных путей VHL-HIF1 α , TEN/PI3K/AKT/mTOR и RTK/RAS/MAPK, лежащих в основе их канцерогенеза. Обнаруженные данные существенно расширяют наши представления о молекулярном патогенезе различных вариантов карцином почки.

Автором разработан комплекс диагностических критериев для гистологических вариантов почечно-клеточной карциномы и уротелиального рака лоханки почки, установлены наиболее информативные диагностические признаки, позволяющие дифференцировать редкие варианты почечно-клеточной карциномы и дивергентные формы мышечно-инвазивного уротелиального рака лоханки почки. Полученные результаты способствуют улучшению диагностики, качества прогнозирования, выбора тактики лечения карцином почки и являются оригинальными в мировых и отечественных исследованиях. В ходе диссертационного исследования соискателем были получены принципиально новые сведения о связи экспрессии маркеров стволовости — ALDH1A1, CXCR4, CD24, CD82, CD105, CD133, SOX-2, OCT4 и NANOG — с клинико-морфологическими параметрами почечно-клеточной карциномы и уротелиального рака, что позволяет использовать эти результаты для прогнозирования, оценки риска и лечения карцином почки.

Значение полученных соискателем результатов для теории и практики подтверждается тем, что результаты диссертационного исследования по вопросам патогенеза злокачественных эпителиальных опухолей почки используются в лекционном курсе и практических занятиях на кафедре патологической анатомии имени академика А.И. Струкова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва при изучении студентами молекулярного патогенеза опухолей мочевыделительной системы. Разработанные алгоритмы морфологической диагностики почечно-клеточной карциномы и уротелиального рака внедрены в работу отделений

патологической анатомии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации России г. Москва и ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина» г. Москва.

Результаты и практические рекомендации диссертационной работы могут быть успешно использованы как в практической работе врачей разных специальностей (патологоанатомов, онкологов, урологов), так и в учебном процессе кафедр фундаментальных наук и клинических кафедр. Целесообразно продолжение исследовательской работы в данном направлении с целью разработки новых алгоритмов молекулярно-генетической диагностики для редких гистологических форм почечно-клеточной карциномы и уротелиального рака лоханки с применением молекулярных технологий нового поколения (сравнительная геномная гибридизация на микрочипе, SNP-array, экспрессионные профили, секвенирование нового поколения).

Оценка достоверности результатов исследования выявила, идея диссертационного исследования базируется на анализе практики и обобщении передового опыта в данной области науки. Исследование выполнено на высоком методическом уровне, в нем полно и содержательно раскрываются основные разделы. Автором лично проведены гистологическое, гистохимическое, иммуногистохимическое, электронно-микроскопическое и молекулярно-генетические этапы исследования операционного и биопсийного материала от 803 больных, создана электронная база микропрепаратов.

Теория диссертации построена на известных, проверяемых фактах и согласуется с опубликованными данными по ее теме. Задачи работы поставлены адекватно цели, с применением современных методов статистического подсчета и анализом современной российской и зарубежной научной литературы (469 источников, 425 из которых принадлежат зарубежным авторам). Используются современные методики сбора и обработки исходной информации. Все исследования, проведенные диссертантом, зарегистрированы в установленном порядке, их достоверность

подтверждается точностью регистрации первичной документации. В процессе исследования на всех этапах были использованы общенаучные методы (синтез, анализ, индукция, дедукция, обобщение, сравнение, логический метод и т.д.). Выводы и практические рекомендации логично вытекают из содержания диссертации, отражают решение поставленных задач, научно аргументированы и имеют научно-практическую значимость. Автореферат соответствует содержанию диссертации.

По материалам диссертации опубликовано 21 научные работы, в том числе 14 статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России (из них 5 в международной базе данных Scopus).

Личный вклад автора

Автору принадлежит идея исследования и ее реализация на всех этапах: планирования, определения методологии и постановки методик, сбора научного материала, анализа, статистической обработки и интерпретации полученных данных. Автором самостоятельно определены цель, задачи и разработан дизайн исследования. Соискатель лично осуществлял все этапы диссертационной работы и принимал непосредственное участие в получении исходных данных и апробации результатов.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы и соответствует критериям внутреннего единства, с наличием плана исследования, непротиворечивой методологической платформы, основной идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью соответствует требованиям п. 15 «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 докторским диссертациям.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 6 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации участвовавших в заседании, из 25 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени – 17, против присуждения ученой степени – нет, недействительных бюллетеней - 1.

На заседании 15 марта 2021 года диссертационный совет принял решение присудить Османову Юсифу Ислам оглы ученую степень доктора медицинских наук.

Председатель
диссертационного совета

Дыдыкин Сергей Сергеевич

Ученый секретарь
диссертационного совета

Блинова Екатерина Валериевна



«17» марта 2021 года