

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА ПДС 0300.006
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ ИМЕНИ ПАТРИСА
ЛУМУМБЫ» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от «25» сентября 2024 г., протокол № 37

О присуждении Олюшиной Екатерине Максимовне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Связь феномена микросателлитной нестабильности с интратуморальной лимфоидной инфильтрацией, PD-L1-статусом и суррогатным маркером HPV-инфекции в карциномах уrogenитальной зоны» по специальностям 3.3.2. – патологическая анатомия; 3.1.6. – онкология, лучевая терапия в виде рукописи принята к защите 24 июня 2024 г., протокол № 33, диссертационным советом ПДС 0300.006 федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; приказ от 14 июня 2022 года № 379).

Соискатель, Олюшина Екатерина Максимовна, 1995 года рождения, в 2018 году с отличием окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Москва по специальности «Лечебное дело».

В 2020 году окончила обучение в ординатуре по специальности 31.08.07 «патологическая анатомия». Место обучения: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

С 2020 по 2023 гг. обучалась в аспирантуре федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России) по программе подготовки

научно-педагогических кадров по направлению, соответствующему научной специальности «патологическая анатомия», по которой подготовлена диссертация. Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 20/148 - 23 от 25 октября 2023 года выдана федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Место работы в настоящее время - врач-патологоанатом Клиники имени профессора Ю.Н. Касаткина ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; ассистент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Диссертация выполнена на кафедре патологической анатомии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель – Франк Георгий Авраамович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН. Основное место работы: ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, кафедра патологической анатомии, заведующий кафедрой.

Научный руководитель – Завалишина Лариса Эдуардовна, доктор биологических наук. Основное место работы: ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, кафедра патологической анатомии, профессор кафедры.

Официальные оппоненты:

1. Асатурова Александра Вячеславовна (гражданство РФ), доктор медицинских наук (14.03.02 – патологическая анатомия (медицинские науки)), заведующий 1-м патологоанатомическим отделением ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России;
2. Данилова Наталья Владимировна (гражданство РФ), доктор медицинских наук (3.3.2. – патологическая анатомия; 3.1.6. – онкология, лучевая терапия), доцент кафедры физиологии и патологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»;
3. Раскин Григорий Александрович (гражданство РФ), доктор медицинских наук (14.03.02 – патологическая анатомия (медицинские науки); 14.01.12 – онкология (медицинская науки)), заместитель главного врача по лабораторной медицине «Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем имени Сергея Березина».

дали положительные отзывы о диссертации, с указанием, что диссертация Олюшиной Екатерины Максимовны является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи по стандартизации сопроводительной диагностики для определения перспектив лечения рака мочевого пузыря и шейки матки, имеющей важное значение для патологической анатомии и онкологии. В заключение отзывов официальных оппонентов указано, что диссертационная работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, согласно п. 2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного ученым советом РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а её автор, Олюшина Екатерина Максимовна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.2 – патологическая анатомия, 3.1.6 – онкология, лучевая терапия.

Соискатель имеет 9 опубликованных работ, все по теме диссертации, из них 5 работ, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных «Перечнем РУДН, «Перечнем ВАК, 4 в рецензируемом научном издании, индексируемом в международной базе данных «Scopus», в рецензируемом научном издании, индексируемом в международной базе данных «Web of Science». Общий объем публикаций 2,625 п.л. (42 стр.) Авторский вклад 25% (10,61 стр.).

Наиболее значимые публикации:

1. Завалишина Л.Э., Андреева Ю.Ю., Олюшина Е.М., Тимофеев И.В., Тюлядин С.А., Франк Г.А. Проблемы определения PD-L1 статуса рака мочевого пузыря с использованием разных клонов антител (22C3 и SP142). / Завалишина Л.Э. // Уральский медицинский журнал. - 2019. – Т.178, №10. - С. 28-33;
2. Завалишина Л.Э., Андреева Ю.Ю., Олюшина Е.М., Франк Г.А., Кузнецова О.А., Тележникова И.М., Виноградов И.И., Москвина Л.В. Исследование MSI-фенотипа уротелиального рака мочевого пузыря иммуногистохимическим методом. / Завалишина Л.Э. // Архив патологии. – 2020. – Т.82, №1. - С. 5-14;
3. Олюшина Е.М., Завалишина Л.Э., Алексеёнок Е.Ю., Оськина Н.А., Андреева Ю.Ю., Кузнецова О.А., Филипенко М.Л., Франк Г.А. Исследование мутационного статуса гена *FGFR3* в уротелиальной карциноме мочевого пузыря. / Олюшина Е.М. // Архив патологии. - 2023. – Т.85, №2. - С. 5-12;

4. Олюшина Е.М., Завалишина Л.Э., Андреева Ю.Ю., Кузнецова О.А., Москвина Л.В., Франк Г.А. Предииктивные маркеры иммунотерапии в раке шейки матки. / Олюшина Е.М. // Архив патологии. – 2023. – Т.85, №5. – С. 5-12.

На автореферат диссертации поступили положительные, не содержащие критических замечаний отзывы:

- Вторушин Сергей Владимирович (гражданство РФ), доктор медицинских наук (14.01.12 – онкология, 14.03.02 - патологическая анатомия), профессор, заведующий отделением общей и молекулярной патологии Научно-исследовательского института онкологии - филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук".
- Жукова Людмила Григорьевна (гражданство РФ), член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук (14.01.12 – онкология), профессор, заместитель директора по онкологии ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы».
- Забродская Юлия Михайловна (гражданство РФ), доктор медицинских наук (14.03.02 - патологическая анатомия), заведующий кафедрой патологической анатомии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
- Ковалева Ольга Владимировна (гражданство РФ), доктор биологических наук (3.1.6. - онкология, лучевая терапия), старший научный сотрудник лаборатории регуляции клеточных и вирусных онкогенов Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Выбор официальных оппонентов обосновывается их высокой квалификацией, наличием научных трудов и публикаций, соответствующих теме оппонируемой диссертации.

Доктор медицинских наук Асатурова Александра Вячеславовна является крупным специалистом в области онкогинекологии. В частности, в сфере ее научных интересов находится вопрос изучения биомаркеров ВПЧ-ассоциированных карцином шейки матки и ингибирование контрольных точек

иммунитета при онкогинекологической патологии, что является одним из важных аспектов диссертационного исследования соискателя.

Основные публикации оппонента по тематике диссертационного исследования:

1. Андреев, А.О., Байрамова, Г.Р., Ильясова, Н.А., Асатурова, А.В., Трофимов, Д.Ю. Ретроспективный анализ распространенности вируса папилломы человека у женщин с патологией шейки матки // Акушерство и гинекология. - 2023. - 11. - С. 140-149.
2. Трегубова, А.В., Добровольская, Д.А., Бадлаева, А.С., Литвинов, А.А., Карпулевич, Е.А., Асатурова, А.В. Иммуногистохимическая экспрессия E1/E4 для дифференциальной диагностики плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки // Вопросы онкологии. - 2023. - 69(3S). - С. 137-138.
3. Мухамбеталиева, Д.Д., Назарова, Н.М., Асатурова, А.В., Мгерян, А.Н., Кепша, М.А., Стародубцева, Н.Л., Прилепская, В.Н. Клинические и морфологические аспекты в диагностике степени тяжести поражений шейки матки, ассоциированных с ВПЧ-инфекцией (обзор литературы) // Медицинский оппонент. - 2023. -4(24). - С. 20-24.
4. Добровольская, Д.А., Байрамова, Г.Р., Асатурова, А.В., Теврюкова, Н.С. Прогностическая значимость биомаркеров вируса папилломы человека в дифференциальной диагностике плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки // Акушерство и гинекология. - 2022. - 6. - С. 20-25.
5. Асатурова, А.В., Трегубова, А.В., Шушканова, Д.В. Ингибирование контрольных точек иммунитета при раке яичников // Клиническая и экспериментальная морфология. - 2020. - 9(1). - С. 11-19.

Доктор медицинских наук Данилова Наталья Владимировна является крупным специалистом в области патологической анатомии онкологических заболеваний. В частности, в сфере ее научных интересов находится вопрос изучения экспрессии иммуногистохимических маркеров микросателлитной нестабильности, маркеров иммунного микроокружения и ингибитора контрольных точек иммунитета PD-L1, что является одним из важных аспектов диссертационного исследования соискателя.

Основные публикации оппонента по тематике диссертационного исследования:

1. Сотникова, Т.Н., Данилова, Н.В., Мальков, П.Г., Полушкина, Т.В., Чайка, А.В., Хомяков, В.М., Калинин, Д.В. Прогностическая значимость экспрессии PD-L1 как потенциального предиктора выживаемости при раке желудка // Архив патологии. - 2023. - 85(4). - С. 18-23.

2. Сотникова, Т.Н., Полушкина, Т.В., Данилова, Н.В. Связь между экспрессией PD-L1 и маркером опухолевых стволовых клеток CD44 как перспективная основа для разработки новых подходов к таргетной терапии новообразований // Архив патологии. - 2023. – 85(6). - С. 70-75.
3. Сотникова, Т.Н., Данилова, Н.В., Полушкина, Т.В., Калинин, Д.В. Оценка связи PD-L1-статуса, выявляемого клонами SP142 и SP263, с клинико-морфологическими характеристиками рака желудка // Журнал анатомии и гистопатологии. - 2023. – 12(4). - С. 68-75.
4. Данилова, Н.В., Сотникова, Т.Н., Калинин, Д.В., Олейникова, Н.А., Чайка, А.В., Хомяков, В.М., Какоткин, В.В., Вычужанин, Д.В., Андреева, Ю.Ю., Мальков, П.Г. Экспрессия PD-L1 в EBV-ассоциированном раке желудка // Архив патологии. - 2022. – 84(4). - С. 5-12.
5. Данилова, Н.В., Чайка, А.В., Хомяков, В.М., Олейникова, Н.А., Андреева, Ю.Ю., Мальков, П.Г. Микросателлитная нестабильность в раке желудка - предиктор благоприятного прогноза // Архив патологии. - 2022. - 84(6). - С. 5-15.

Доктор медицинских наук Раскин Григорий Александрович является крупным специалистом в области патологической анатомии онкологических заболеваний. В частности, в сфере его научных интересов находится вопрос изучения феномена микросателлитной нестабильности и биологических маркеров контрольных точек иммунитета при онкологических заболеваниях, что является одним из важных аспектов диссертационного исследования соискателя.

Основные публикации оппонента по тематике диссертационного исследования:

1. Раскин, Г.А., Мухина, М.С., Каурцева, А.С., Андреева, Ю.Ю., Завалишина, Л.Э., Протасова, А.Э., Орлова, Р.В. Определение микросателлитной нестабильности и состояния генов репарации неспаренных нуклеотидов ДНК при опухолях различных локализаций // Архив патологии. - 2023. - 85(1). - С. 36-42.
2. Рянжин, Д.В., Раскин, Г.А., Мухина, М.С., Рыков, И.В., Кузин, С.О., Ходырева, О.В. Рак желудка с нарушением системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК // Архив патологии. - 2023. – 85(2). - С. 44-47.
3. Yu, S.L., Hsiao, Yi.J., Cooper, W.A., Choi, Y.La., Avilés-Salas, A., Chou, T.Y., Coudry, R., Raskin, G.A., Fox, S.B., Huang, Ch.Ch., Jeon, Y.K., Ko, Y.H., Ku, W.H., Kwon, G.Y., Leslie, C., Lin, M.Ch., Lou, P.J., Scapulatempo-Neto, C., Mendoza Ramírez, S., Savelov, N. et al. The ring study: an international comparison of PD-L1 diagnostic assays and their

- interpretation in non-small cell lung cancer, head and neck squamous cell cancer and urothelial cancer // Pathology. - 2023. – 55(1). - P. 19-30.
4. Boyarskikh, U.A., Kechin, A.A., Khrapov, E.A., Fedyanin, M.Yu., Raskin, G.A., Mukhina, M., Kravtsova, E., Tsukanov, A.S., Achkasov, S.I., Filipenko, M.L. Detecting microsatellite instability in endometrial, colon, and stomach cancers using targeted NGS // Cancers. - 2023. - 15(20). - P. 5065.
 5. Venina, A.R., Ivantsov, A.O., Iyevleva, A.G., Kuligina, E.S., Preobrazhenskaya E.V., Yurlov, D.O., Rawlinson, K.E., Kosmin, A.V., Imyanitov, E.N., Savelov, N.A., Raskin, G.A. PCR-based analysis of PD-L1 RNA expression in lung cancer: comparison with commonly used immunohistochemical assays // Annals of Diagnostic Pathology. - 2022. - 59. - P. 151968.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- **разработана** новая научная идея, обогащающая научную концепцию, посвященную молекулярно-генетическим механизмам взаимодействия иммунной системы организма и злокачественной опухоли;
- **предложен** оригинальный алгоритм исследования операционного материала рака мочевого пузыря и шейки матки, позволяющий оптимизировать сроки определения предиктивных биологических характеристик данных опухолей, влияющих на тактику лечения;
- **доказано** наличие зависимостей между клинико-морфологическими характеристиками рака мочевого пузыря и шейки матки и уровнем экспрессии PD-L1, белком p16, степенью лимфоидной инфильтрации и соматическим мутационным статусом гена *FGFR3*;
- **введены** в практику рекомендации с обозначением наиболее важных клинико-морфологических параметров изученных опухолей, на которые следует обращать внимание при планировании последовательности иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований в рамках сопроводительной диагностики.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- **доказаны** положения, вносящие вклад в расширение представлений об взаимосвязи биологических маркеров взаимодействия опухоли и иммунной системы организма в карциномах мочевого пузыря и шейки матки

применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использован комплекс

существующих методов гистологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследования.

- изложены данные о частоте встречаемости феномена dMMR в раке мочевого пузыря и шейки матки на российской выборке, получены данные, свидетельствующие о высокой распространенности PD-L1-позитивных карцином шейки матки в российской популяции;
- раскрыто наличие явления внутриопухолевой иммуногистохимической гетерогенности белков MMR-системы в карциномах шейки матки;
- изучены связи между факторами иммунного ответа, такими как феномен dMMR, лимфоидная инфильтрация опухоли и PD-L1-статус, соматическим мутационным статусом гена *FGFR3*, экспрессией белка p16 в карциномах мочевого пузыря и шейки матки, а также выявлена связь данных биологических маркеров сопроводительной диагностики с клинико-морфологическими характеристиками опухоли;
- проведена модернизация диагностического процесса при раке мочевого пузыря и раке шейки матки в ежедневной практической работе врачей-патологоанатомов и врачей-онкологов.

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

- разработаны и внедрены алгоритмы сопроводительной диагностики при раке мочевого пузыря и шейки матки в практику работы патологоанатомического отделения ГБУ РО ОКОД (акт внедрения в практическую деятельность от 21 августа 2023 года) и онкологического отделения № 8 ГБУЗ «ГКОБ № 1 ДЗМ» (акт внедрения в практическую деятельность от 11 июля 2023 года);
- определено пороговое значение количественного показателя степени лимфоидной инфильтрации опухоли, при котором можно ожидать позитивный PD-L1-статус карцином мочевого пузыря и шейки матки;
- созданы рекомендации, уточняющие морфологические параметры рака мочевого пузыря и шейки матки, при которых с высокой долей вероятности можно ожидать позитивный PD-L1-статус опухоли и наличие в ней генетических aberrаций в *FGFR3*, что позволяет определить морфологические критерии рационального отбора пациентов для проведения PD-L1-тестирования и *FGFR3*-тестирования и персонализировать тактику ведения таких пациентов для повышения эффективности процесса сопроводительной диагностики;
- представлены предложения по дальнейшему совершенствованию клинической эффективности PD-L1-тестирования.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что результаты получены на достаточной выборке (81 пациент: 40 пациентов с раком мочевого пузыря и 41 пациентка с раком шейки матки), отмечается представительность и достоверность исходных данных: методологическая база исследования включала применение в рамках системного подхода гистологического, иммуногистохимического, молекулярно-генетического и статистического методов. Результаты получены на сертифицированном оборудовании с использованием методик, отвечающих поставленным задачам. Методики исследования актуальны и современны.

Достоверность результатов диссертационного исследования определяется также использованием современных и адекватных поставленным задачам методов статистической обработки полученных данных. Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Уровень значимости p -value для всех исследований был принят на уровне 0,05. Прогностическая значимость полученных данных устанавливалась с использованием ROC-анализа. Для графического представления данных были построены точечные и линейные графики, столбчатые диаграммы, бокс-плоты.

Теория построена на известных, проверяемых данных, согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации.

Идея базируется на обобщении передового опыта в области патологической анатомии и онкологии.

Установлено качественное и количественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике.

Использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, проведен подробный анализ научной отечественной и зарубежной литературы.

Личный вклад соискателя состоит в том, что Олюшина Е.М. лично выполняла работу на всех ее этапах: сбор и обработка информации, отбор парафиновых блоков с биологическим материалом опухоли, патоморфологическое исследование биологических образцов опухолевой ткани, изготовление парафиновых ТМА-мультиблоков с помощью технологии тканевых матриц, интерпретация результатов иммуногистохимических исследований, анализ и статистическая обработка полученных данных, обобщение результатов, формулировка положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций, подготовка материалов для публикаций по теме диссертационной работы.

На заседании 25 сентября 2024 года диссертационный совет принял решение присудить Олюшиной Екатерине Максимовне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 22 человек, из них 7 докторов наук по специальности 3.3.2 – патологическая анатомия и 3 докторов наук по специальности 3.1.6 – онкология, лучевая терапия рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 21 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 3 докторов наук, проголосовали: за – 22, против – 0, недействительных бюллетеней – 0.

Заключение диссертационного совета подготовлено доктором медицинских наук, профессором Щеголевым А.И., доктором медицинских наук, доцентом Ивиной А.А., доктором медицинских наук Волковым А.В.

Председательствующий на заседании:
Председатель диссертационного совета
ПДС 0300.0006,
доктор медицинских наук,
профессор

И.И. Бабиченко

Ученый секретарь
диссертационного совета
ПДС 0300.0006,
кандидат медицинских наук



В.А. Горячев

25 сентября 2024 года