

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Шпота Евгения Валерьевича по диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Османова Омара Аслановича на тему: «Клинико-морфологические особенности новообразований предстательной железы при вирусных инфекциях» по специальностям 3.1.13. Урология и андрология, 3.3.2. Патологическая анатомия

Актуальность избранной темы

С позиций клинической онкоурологии новообразования предстательной железы остаются одной из ключевых причин заболеваемости и смертности у мужчин и продолжают формировать значимую долю нагрузки на онкоурологическую службу. При этом, несмотря на существенный прогресс в диагностике и лечении рака предстательной железы и доброкачественной гиперплазии, механизмы канцерогенеза и факторы, определяющие агрессивность опухолевого процесса, до конца не уточнены.

За последние годы в литературе последовательно накапливаются данные о возможной роли вирусных инфекций, в первую очередь вируса папилломы человека и герпесвирусов, в опухолевой трансформации предстательной железы, однако эти сведения остаются неоднородными и нередко противоречивыми. Обсуждаются как факты выявления ДНК вирусов в ткани предстательной железы, так и отсутствие однозначной связи с риском развития рака и его клинико-морфологическими характеристиками, что не позволяет на сегодняшний день интегрировать вирусный статус в стандартные клинические алгоритмы.

На этом фоне представляется особенно важным комплексный клинико-морфологический и молекулярно-биологический подход к изучению новообразований предстательной железы при вирусных инфекциях с обязательной оценкой местного иммунного микроокружения. Для практикующего онкоуролога принципиально значимо получить ответ на

вопрос, является ли персистенция отдельных вирусов лишь случайной находкой или же она ассоциируется с более агрессивным течением опухолевого процесса, и может ли вирусный статус быть использован для уточнения прогноза и выбора тактики лечения.

В этом контексте работа, в которой одновременно анализируются клиническо-лабораторные показатели, морфологическая структура опухоли, вирусный статус ткани предстательной железы и особенности местного иммунитета, представляется своевременной и актуальной как с научной точки зрения, так и с позиций практической онкоурологии.

Степень обоснованности и достоверности результатов, выводов и рекомендаций

Надёжность полученных данных обеспечена достаточным объёмом выборки (145 пациентов с доброкачественными и злокачественными опухолями предстательной железы), соблюдением принципов доказательной медицины, а также применением современных подходов клинического, морфологического и статистического анализа. В работе поэтапно использован комплекс клиническо-лабораторных и инструментальных методов, включая определение уровня простат-специфического антигена, трансректальное ультразвуковое исследование и мультипараметрическую магнитно-резонансную томографию с интерпретацией по системе PI-RADS v2. Патоморфологическая оценка включала определение индекса Глисона, градацию по системе ISUP и стадирование по классификации TNM, а также классификацию воспалительных изменений по Nickel и иммуногистохимическое исследование с применением панели маркеров CD3, CD4, CD8, CD20, CD45, CD56, CD68, CD138. Для диагностики вирусной инфекции использована полимеразная цепная реакция в режиме реального времени с количественным определением ДНК вируса папилломы человека высокого онкогенного риска, вирусов простого герпеса 1 и 2 типов, цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барр и вируса герпеса человека 6 типа,

с внутренним контролем по фрагменту гена β -глобина. Обработка полученных результатов выполнена с применением пакетов Microsoft 365 (Microsoft Excel), STATISTICA 12 и jamovi 2.5.6; использовались критерии Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка, t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна–Уитни, χ^2 -критерий Пирсона, точный критерий Фишера, методы дисперсионного анализа и их непараметрические аналоги. Статистически значимыми считались различия при уровне $p < 0,05$. Полученные результаты прошли апробацию на специализированных научных конференциях и внедрены в клиническую практику, что подтверждает обоснованность сформулированных выводов и практическую значимость работы.

Новизна полученных результатов, научных выводов и рекомендаций

В представленной работе впервые для отечественной урологической практики реализован комплексный подход, объединяющий клинικο-морфологические и молекулярно-биологические методы, для изучения вклада герпесвирусов и вируса папилломы человека в развитие новообразований предстательной железы. Показано, что вирус герпеса человека 6-го типа, цитомегаловирус и вирус Эпштейна–Барр обнаруживаются в ткани предстательной железы у значительной доли пациентов как с доброкачественной гиперплазией, так и с раком; при этом в злокачественных опухолях чаще выявляются вирус Эпштейна–Барр, вирус герпеса человека 6-го типа и цитомегаловирус, тогда как вирус папилломы человека и вирус простого герпеса 1 и 2 типов встречаются существенно реже. Установлено, что наличие вирусной инфекции сопровождается большей частотой рака предстательной железы по сравнению с вирус-негативными случаями, а инфицирование вирусом герпеса человека 6-го типа и цитомегаловирусом связано с более агрессивным течением заболевания, что проявляется повышенными значениями простат-специфического антигена, меньшим объёмом предстательной железы, более продвинутыми стадиями по системе TNM и тенденцией к увеличению второго паттерна по шкале Глисона.

Получены новые сведения о клинико-морфологических и иммуногистохимических характеристиках вирус-ассоциированных форм опухолей предстательной железы. Показано, что для таких пациентов типична перигландулярная мультифокальная локализация воспалительного инфильтрата, более выраженная тяжесть воспалительных изменений, а также усиленная представленность Т-лимфоцитов (CD3, CD4, CD8) и возрастание роли CD20-позитивных В-лимфоцитов при раке предстательной железы вне зависимости от наличия вирусов. Полученные данные позволяют рассматривать вирус герпеса человека 6-го типа и цитомегаловирус в качестве дополнительных факторов, способствующих прогрессированию опухолевого процесса, а также как потенциальные критерии для прогностической оценки и стратификации пациентов.

Практическая значимость работы

В практических рекомендациях сформулированы конкретные подходы к обследованию и ведению пациентов: при доброкачественной гиперплазии предстательной железы и подозрении на злокачественный процесс целесообразно исследование биопсийного материала на наличие вируса герпеса человека 6-го типа и цитомегаловируса; при их персистенции следует проводить исключение рака предстательной железы; пациентам с морфологически подтверждённым раком и выявленными вирусами, находящимся под динамическим наблюдением, рекомендуется выполнение радикальной простатэктомии с более частым мониторингом. Научно-теоретическая и прикладная ценность работы заключается в том, что учёт вирусной сопутствующей инфекции расширяет возможности прогнозирования течения заболеваний предстательной железы. Использование полимеразной цепной реакции в реальном времени для выявления вируса герпеса человека 6-го типа и цитомегаловируса в тканях предстательной железы предлагается в качестве дополнительного прогностического критерия при оценке динамики опухолевого процесса

наряду с определением уровня простат-специфического антигена в сыворотке крови.

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность урологического и патологоанатомического отделений городской клинической больницы № 31 имени академика Г.М. Савельевой, что подтверждает их прикладную значимость. Материалы диссертации могут быть использованы при разработке клинических рекомендаций, а также в образовательном процессе на кафедрах урологии, андрологии и патологической анатомии.

Структура и содержание диссертации

Диссертация включает введение, четыре главы (обзор литературы; материалы и методы исследования; результаты исследования; обсуждение), заключение с выводами и практическими рекомендациями, список сокращений и условных обозначений и библиографию. Работа проиллюстрирована 18 таблицами и 55 рисунками; библиографический список содержит 140 источников, из них 22 российских и 118 зарубежных, при этом 44 источника (34%) опубликованы за последние пять лет. Структура диссертации логична и соответствует задачам исследования: от анализа степени разработанности темы и обоснования цели до комплексной характеристики клинико-морфологических, вирусологических и иммуногистохимических данных и их интерпретации в заключении.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат в достаточной степени отражает содержание диссертации и оформлен в соответствии с требованиями действующего ГОСТ Р 7.0.11 – 2011, и в полном объеме отражает задачи и полученные результаты исследования.

Замечания к работе

Замечания носят формальный и стилистический характер.

В диссертации убедительно показана ассоциация цитомегаловируса и вируса герпеса человека 6-го типа с более агрессивным течением рака предстательной железы, однако для онкоурологической практики хотелось бы видеть более чётко выделенные клинико-урологические профили пациентов «высокого вирусного риска» (возраст, исходный уровень ПСА, характер жалоб, данные МРТ по PI-RADS v2, структура сопутствующей патологии), которые могли бы служить ориентиром для практического врача при выборе тактики.

Представленные данные о влиянии вирусной инфекции на морфологические характеристики (степень злокачественности по ISUP, стадия по TNM) и воспалительный ответ весьма показательные, однако обсуждение места противовирусной терапии остаётся в большей степени концептуальным; с позиций онкоуролога было бы полезно более подробно обозначить возможные клинические сценарии её применения (дооперационный этап, фоновая терапия при активном наблюдении, комбинация с системным лечением).

Перечисленные замечания не умаляют значимости проведённой работы, а указывают на направления её дальнейшего развития с позиций клинической онкоурологии.

Вопросы

1) Как, на Ваш взгляд, должен измениться стандартный онкоурологический алгоритм обследования и ведения пациента с подозрением на рак предстательной железы при выявлении персистенции цитомегаловируса и/или вируса герпеса человека 6-го типа в биоптатах: видите ли Вы показания к более раннему переходу от активного наблюдения к радикальному лечению или изменению частоты контрольных обследований?

2) Рассматриваете ли Вы вирусную нагрузку (для цитомегаловируса и вируса герпеса человека 6-го типа) как потенциальный количественный

прогностический параметр, который мог бы быть формализован в виде пороговых значений и включён в существующие шкалы стратификации риска у больных раком предстательной железы?

3) Можно ли на основании полученных Вами данных об иммунном инфильтрате и характере воспалительного ответа у пациентов с вируссоассоциированными формами рака предстательной железы выделить клинически значимые варианты иммунного микроокружения, которые в перспективе могли бы служить ориентирами для выбора системной терапии (например, различных вариантов гормонального, химиотерапевтического или иммуно-онкологического лечения)?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Османова Омара Аслановича на тему: «Клинико-морфологические особенности новообразований предстательной железы при вирусных инфекциях» представляет собой завершённое научно-квалификационное исследование, в котором с применением современных клинических, морфологических, молекулярно-биологических и статистических подходов решена актуальная задача, связанная с изучением роли вирусных инфекций в канцерогенезе предстательной железы с учётом клинико-морфологических характеристик и особенностей локального иммунного статуса. Содержание работы соответствует требованиям паспортов специальностей 3.1.13 «Урология и андрология» и 3.3.2 «Патологическая анатомия», а также критериям, установленным Положением о присуждении учёных степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова.

Результаты исследования характеризуются научной новизной, теоретической обоснованностью и практической значимостью, основаны на достаточном объёме клинического материала, корректной методологии и адекватной статистической обработке, прошли апробацию на научных конференциях и внедрены в практическое здравоохранение. Публикации по

теме диссертации в рецензируемых изданиях, индексируемых в базах Scopus и PubMed, подтверждают соответствие работы современным требованиям развития урологии и патологической анатомии.

Считаю, что Османов Омар Асланович достоин присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.13. Урология и андрология и 3.3.2. Патологическая анатомия.

Официальный оппонент:

Заместитель директора по научной работе
Института урологии и репродуктивного
здоровья человека ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет),
доктор медицинских наук
(3.1.13. Урология и андрология), доцент

Шпоть Евгений Валерьевич

03.06.2026

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:
14.01.23. – Урология (медицинские науки)



З.В.

Адрес места работы: 119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования Первый Московский государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения
Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Телефон: rectorat@staff.sechenov.ru, e-mail: +7(499)248-53-83