

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Красильникова Сергея Эдуардовича на диссертацию Мяделец Михаила Николаевича на тему «Прогностическое значение онкопротеина нуклеофозмина/V23 при светлоклеточном раке почки», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2 – патологическая анатомия (медицинские науки)

Актуальность темы. Диссертационное исследование М.Н.Мяделец посвящено изучению особенностей экспрессии нуклеофозмина/V23 в ядрышках опухолевых клеток при светлоклеточном раке почки. Актуальность исследования обусловлена тем, что в настоящее время рак почки является одним из наиболее широко распространенных онкологических заболеваний мочевыделительной системы. В мире выявляется около 250 тысяч случаев рака почки в год.

Одним из важнейших направлений онкоурологии и патологической анатомии является поиск факторов, которые могут позволить составить индивидуальный прогноз и определить тактику лечения больных раком почки. Изучение маркеров ядрышкового аппарата опухолевых клеток при светлоклеточном раке почки представляется перспективным, поскольку морфофункциональная активность ядрышек взаимосвязана с клинико-морфологическими параметрами карцином, маркерами пролиферации, апоптоза и ангиогенеза. Одним из важнейших белков ядрышка является нуклеофозмин/V23. Основные функции нуклеофозмина/V23 – участие в промежуточных и поздних стадиях сборки прерибосом и транспорт белковых компонентов рибосом из ядра в цитоплазму. Нуклеофозмин/V23 также участвует в поддержании генетической стабильности клетки, контролируя восстановление целостности ДНК и дупликацию центромер хромосом во время митоза. Нуклеофозмин активно взаимодействует с геном активатора апоптоза p53.

В доступной литературе практически полностью отсутствуют данные об экспрессии нуклеофозмина/V23 при раке почки. Найдена лишь одна статья на эту тему, авторы отмечают, что выявление экспрессии нуклеофозмина/V23 может быть полезным иммуногистохимическим маркером для дифференциального диагноза между онкоцитомой и хромофобным раком почки. Таким образом, актуальность темы, которой посвящена диссертация, сомнений не вызывает, ее решение имеет большое медико-социальное значение.

Достоверность и новизна основных выводов диссертации. Комплексный подход к изучению особенностей экспрессии нуклеофозмина/B23 в ядрышках опухолевых клеток при светлоклеточном раке почки позволил автору изучить взаимосвязь интегральной оптической плотности этого маркера с клинической стадией заболевания, размером опухолевого узла, степенью анаплазии по Fuhrman, метастатическим потенциалом опухоли, активностью ангиогенеза, экспрессией металлопротеиназ, показателями пролиферации и маркерами апоптоза.

Достоверность полученных данных не вызывает сомнений, так как автором использован в работе большой объем патоморфологического материала (проведено патогистологическое исследование с применением иммуногистохимии образцов светлоклеточного рака почки от 83 больных), применены методы комплексного патоморфологического анализа (световая микроскопия, иммуногистохимия, морфометрия). Все количественные данные обработаны с использованием адекватных методов статистического анализа. Для анализа 5-летней выживаемости применен метод Каплан-Мейера с использованием данных из «Канцер-регистра» Алтайского края.

Научная новизна. Автором впервые на обширном операционном материале светлоклеточного рака почки установлены и систематизированы некоторые взаимосвязи между экспрессией нуклеофозмина/B23 в ядрышках опухолевых клеток и такими клиничко-морфологическими параметрами, как пол, возраст, клиническая стадия заболевания, размер опухоли, степень анаплазии по Fuhrman и наличие метастазов. Впервые показано, что интегральная оптическая плотность нуклеофозмина/B23 в ядрышках опухолевых клеток положительно коррелирует со стадией заболевания и размерами опухоли.

Впервые выявлены корреляционные связи между интегральной оптической плотностью нуклеофозмина/B23 в ядрышках клеток с состоянием васкуляризации, пролиферативной активностью (митотическим индексом, плоидностью, индексом мечения Ki-67) и некоторыми маркерами апоптоза (p53, bcl-2), а также с экспрессией ММП-9.

Впервые при исследовании 5-летней послеоперационной выживаемости больных светлоклеточным раком почки установлена прогностическая значимость такого параметра, как интегральная оптическая плотность нуклеофозмина/B23 в опухолевых клетках. Предложено использовать этот пока-

затель в качестве дополнительного независимого фактора прогноза. Впервые проведена систематизация прогностических критериев послеоперационного выживания и предложено ранжировать факторы прогноза течения светлоклеточного рака почки следующим образом (в порядке убывания): интегральная оптическая плотность нуклеофозмина/B23; наличие метастазов; интегральная оптическая плотность ММП-9; степень анаплазии по Fuhrman.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов. Научная значимость и практическая ценность работы очень высоки. Получены новые знания о молекулярных характеристиках светлоклеточного рака почки и их взаимосвязях с клинико-морфологическими параметрами.

Подход диссертанта методами морфологического исследования к оценке состояния экспрессии нуклеофозмина/B23 в ядрах опухолевых клеток в зависимости от стадии процесса, степени анаплазии, активности метастазирования, ангиогенеза, пролиферации и апоптоза дает возможность оптимизировать и индивидуализировать показания и противопоказания к каждому виду лечения светлоклеточного рака почки. Полученные автором данные позволяют выбирать способы терапии, которые наиболее оптимально позволяют воздействовать на опухоль. Результаты диссертации уже используются и будут применяться в патологической анатомии, гистологии, цитологии, онкологии и нефрологии.

Общая оценка работы. Диссертация выполнена в классическом варианте и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материала и методов исследования, 3 глав собственных результатов с их обсуждением, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 125 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 39 рисунками, содержит 15 таблиц, в которых представлен цифровой материал (результаты статистической обработки полученных результатов). Выводы диссертации содержательны и вытекают из существа представленных данных. Указатель литературы включает 369 источников (98 отечественных и 271 иностранный).

Методы исследования вполне современны и адекватны поставленным задачам. Каждый полученный факт тщательно анализируется, глубоко обсуждается в тексте с привлечением литературы, что, несомненно, говорит об

эрудиции автора. Все данные исследований представлены в количественном варианте. Большое количество цифрового материала для каждого момента работы объективизирует полученные данные и свидетельствует о высшей степени добросовестности диссертанта как исследователя.

Необходимо отметить, что подобный многофакторный анализ и комплексный подход к изучению морфологических данных об экспрессии нуклеофозмина/B23 в ядрышках опухолевых клеток в зависимости от многочисленных факторов (клинической стадии заболевания, размер опухоли, степень анаплазии, метастатический потенциал, активность ангиогенеза, экспрессия металлопротеиназ, показатели пролиферации, маркеры апоптоза и 5-летняя выживаемость после хирургического лечения) – довольно трудная задача, сопоставление результатов морфологических исследований с результатами литературы позволяет считать работу М.Н.Мяделец вполне репрезентативной.

Оригинальность диссертационной работы М.Н.Мяделец заключается в том, что:

1. Впервые выявлены и систематизированы взаимосвязи экспрессии нуклеофозмина/B23 в ядрышках клеток светлоклеточного рака почки с полом, возрастом, клинической стадией заболевания, размером опухоли, степенью анаплазии и наличием метастазов.

2. Впервые исследованы взаимосвязи интегральной оптической плотности нуклеофозмина/B23 в ядрышках клеток с состоянием васкуляризации, параметрами пролиферативной активности и апоптоза.

3. Впервые исследована 5-летняя послеоперационная выживаемость больных в сопоставлении с интегральной оптической плотностью нуклеофозмина/B23 в ядрышках клеток карцином почки со светлой цитоплазмой.

Основные положения и выводы диссертации изложены в 21 печатной работе, опубликованной в научной печати, из них 2 – в научных изданиях, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных исследований.

Все сказанное позволяет высоко оценить диссертационную работу М.Н.Мяделец. Принципиальных замечаний по работе нет. Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации.

Заключение. Диссертационная работа Мяделец Михаила Николаевича на тему «Прогностическое значение онкопротеина нуклеофозмина/В23 при светлоклеточном раке почки», выполненная под руководством доктора медицинских наук И.П.Боброва и при консультировании доктора медицинских наук, доцента Т.М.Черданцевой, является законченной научно-исследовательской квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная задача, имеющая существенное значение для медицины (патологической анатомии, онкологии) – изучен характер экспрессии нуклеофозмина/В23 в ядрышках опухолевых клеток при светлоклеточном раке почки в сопоставлении с 5-летней послеоперационной выживаемостью, что позволило рекомендовать данный параметр в качестве дополнительного независимого прогностического критерия.

Диссертация М.Н.Мяделец соответствует требованиям п. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней (постановление Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автору следует присудить ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2 – патологическая анатомия (медицинские науки).

Официальный оппонент:

Директор Института онкологии и нейрохирургии
Федерального государственного бюджетного
учреждения «Национальный медицинский
исследовательский центр им. академика Е.Н.Мешалкина»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(специальность – патологическая анатомия)
доктор медицинских наук, профессор

Красильников Сергей Эдуардович

Адрес учреждения:
630055, Новосибирск,
ул. Речкуновская, д. 15
Телефон: 8 (383)-347-6
mail@meshalkin.ru
<http://meshalkin.ru/>

« 02 » декабря

Медика работница
Удостоверение



