

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Жуковой Натальи Анатольевны на диссертацию Мяделец Михаила Николаевича на тему «Прогностическое значение онкопротеина нуклеофозмина/B23 при светлоклеточном раке почки», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2 – патологическая анатомия (медицинские науки)

Актуальность темы. Рак почки является одним из распространенных онкологических заболеваний, особенностью которого является медленный рост, агрессивность и непредсказуемость течения, высокий метастатический потенциал, резистентность к терапии.

Актуальность диссертационной работы Мяделец М.Н. обусловлена важнейшей проблемой – необходимостью улучшения качества диагностики, разработки новых дополнительных критериев в определении прогноза выживаемости больных после хирургического лечения, что связано с отсутствием достоверных прогностических факторов, обладающих необходимой чувствительностью и специфичностью. Клинико-морфологические характеристики карцином, такие как степень анаплазии, размер опухолевого узла и степень дифференцировки опухолевых клеток, а также маркеры пролиферации, апоптоза и ангиогенеза, применяемые в практике для прогноза течения заболевания и разработки стратегии лечения, оказываются недостаточно информативными для индивидуального прогноза.

В последнее время значительно возрос интерес исследователей к ядрышковым белкам в связи с выявлением их повышенной экспрессии в злокачественно трансформированных клетках. Одним из таких белков, несомненно, является нуклеофозмин/B23, гиперэкспрессия которого снижает чувствительность клеток к факторам, вызывающим апоптоз. Есть данные, что цитотоксичность ряда апоптотических агентов опухолевых клеток связана с их способностью индуцировать транслокацию нуклеофозмина из ядрышка в нуклеоплазму, где происходит его взаимодействие с основными супрессорами опухолевого роста.

В литературе данных о роли нуклеофозмина/B23 и уровне экспрессии при светлоклеточном раке почки практически нет, как и данных об исследовании его молекулярных взаимоотношений и регуляторных путей в опухоле-

вой клетке. Исследования в этом направлении, на мой взгляд, позволят приблизить создание новых противоопухолевых препаратов, влияющих на опухоль - специфические моно - и олигомерные формы нуклеофозмина и могут быть весьма перспективными.

Таким образом, актуальность темы, связанной с особенностями экспрессии и прогностическим значением онкопротеина нуклеофозмина/V23 при светлоклеточном раке почки, сомнений не вызывает. Раскрытие этой темы и исследования в этом направлении имеют большое медико-социальное значение.

Обоснованность и достоверность полученных результатов и выводов диссертации. Диссертационная работа Мяделец М.Н. основана на применении принципов системного анализа комплекса данных. Проведено клинико-морфологическое обследование 83-х пациентов со светлоклеточным раком почки с учетом пола, возраста, клинической стадии патологического процесса, размера опухоли и других ее биомолекулярных параметров.

Достоверность полученных данных не вызывает сомнений, что обусловлено достаточным объемом патоморфологического материала, исследованного современными клиническими и патоморфологическими методами. Автором применен метод тканевых матриц, позволяющий оптимизировать и стандартизировать исследуемые срезы, иммуногистохимический метод; проведен анализ плотности микроциркуляторного русла карцином. Оценку интегральной оптической плотности белка нуклеофозмина/V23 в ядрышках опухолевых клеток проводили с применением морфоденситофотометрического метода и сопоставляли полученные результаты с основными характеристиками опухоли. Рассчитывали пятилетнюю выживаемость пациентов. Все полученные клинико-морфологические данные подвергались адекватному статистическому анализу с учетом нормальности их распределения.

Выбранные методические подходы соответствуют поставленным цели и задачам работы и позволяют сформулировать основные научные положения и выводы, объективность и высокая степень достоверности которых не вызывает сомнения.

Новизна исследования, полученных результатов и выводов диссертации определяется тем, что впервые на обширном операционном мате-

риале светлоклеточного рака почки выявлены и систематизированы взаимосвязи экспрессии нуклеофозмина/B23 в ядрышках опухолевых клеток с рядом клинико-морфологических параметров опухоли. Показано, что интегральная оптическая плотность нуклеофозмина/B23 в ядрышках опухолевых клеток положительно коррелирует со стадией заболевания и размерами опухоли.

Впервые исследована взаимосвязь интегральной оптической плотности нуклеофозмина/B23 в ядрышках опухолевых клеток с молекулярно-биологическими особенностями опухоли: состоянием васкуляризации, параметрами пролиферативной активности (митотическим индексом, плоидностью, индексом мечения Ki-67), апоптоза (p53, bcl-2) и активностью ММП-9.

Автором впервые установлена положительная коррелятивная связь между интегральной оптической плотностью нуклеофозмина/B23 в ядрышках опухолевых клеток с митотическим индексом, плоидностью, индексом мечения Ki-67, экспрессией ММП-9 и p53.

В работе впервые исследована 5-летняя послеоперационная выживаемость больных в сопоставлении с интегральной оптической плотностью нуклеофозмина/B23 в ядрышках клеток карцином почки со светлой цитоплазмой. Используя многофакторный регрессионный анализ, автор показал значимость исследования интегральной оптической плотности нуклеофозмина/B23 в качестве независимого фактора прогноза.

Впервые выявлено, что к независимым факторам прогноза течения светлоклеточного рака почки относятся: интегральная оптическая плотность нуклеофозмина/B23; наличие метастазов; интегральная оптическая плотность ММП-9 и степень анаплазии по Fuhrman.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов. В диссертационном исследовании Мяделец М.Н. получены новые знания об особенностях патоморфологии и молекулярной биологии светлоклеточного рака почки. В работе предложен автором новый подход к оценке злокачественного потенциала светлоклеточного рака почки - анализ интегральной оптической плотности нуклеофозмина/B23 в ядрышках опухолевых клеток. Интегральная оптическая плотность нуклеофозмина/B23 может применяться как независимый фактор прогноза СРП, так и дополнять

существующие прогностические факторы. Полученные результаты могут служить основой для дальнейшего исследования взаимосвязей экспрессии нуклеофозмина/B23 с биомолекулярными и клинико-морфологическими параметрами клеток злокачественных новообразований, что будет способствовать разработке дополнительных критериев прогноза и лечения раковых опухолей других локализаций.

Оценка содержания работы и ее завершенности в целом. Диссертация Мяделец Михаила Николаевича имеет традиционную структуру и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материала и методов исследования, 3-х глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы.

Содержание диссертации характеризуется четким, последовательным изложением. Работа изложена на 125 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 39 рисунками хорошего качества, содержит 15 таблиц, в которых представлен цифровой материал (результаты статистической обработки полученных результатов). Выводы диссертации содержательны и логично вытекают из существа полученных данных. Указатель литературы включает 369 источников (98 отечественных и 271 зарубежных авторов).

Во «Введении» изложена актуальность темы, обоснованы цель и задачи исследования, представлена научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы посвящен изучению проблемы современных подходов к поиску критериев прогноза при светлоклеточном раке почки. Подробно описаны применяемые в настоящее время прогностические факторы, структура ядрышка, значение исследования ядрышковых организаторов, а также строение и функции нуклеофозмина / B23 при опухолевом росте и его прогностическое значение. Диссертантом показано хорошее знание современной литературы по изучаемой тематике, достаточно полно освещены новейшие данные, цитируются источники последних 3 – 5 лет.

Во второй главе представлена подробная характеристика материалов и методов исследования. В работе использованы современные методы иссле-

дования и анализа полученного материала, которые соответствуют поставленным задачам.

В следующих главах последовательно изложены результаты собственных исследований и их обсуждение. Автором подробно представлены результаты паморфологического и морфометрического исследования. Каждый полученный факт тщательно проанализирован и обсужден с привлечением данных литературы. Все собственные данные исследований представлены в количественном варианте.

Следует отметить значительное количество представленного клинического материала и использование объективного комплекса клинкоморфологических и молекулярных методов исследования. Использованный в работе комплексный подход к анализу клинических, морфологических и молекулярных данных позволил получить новые знания о прогностической ценности определения интегральной оптической плотности нуклеофозмина/B23 при светлоклеточном раке почки. Работа Мяделец Михаила Николаевича выглядит репрезентативной, цельной и логичной.

Автореферат полностью отражает основные положения и выводы диссертации. По теме диссертации в научной печати опубликованы 21 работа, из них 2 – в научных изданиях, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных исследований. Материалы работы также были доложены и обсуждены на научных конференциях, в том числе с международным участием.

Все сказанное позволяет высоко оценить диссертационную работу Мяделец Михаила Николаевича. Принципиальных замечаний и вопросов по существу диссертационного исследования нет.

Заключение. Диссертационная работа Мяделец Михаила Николаевича на тему «Прогностическое значение онкопротеина нуклеофозмина/B23 при светлоклеточном раке почки», выполненная под руководством доктора медицинских наук Игоря Петровича Боброва и при консультировании доктора медицинских наук, доцента Татьяны Михайловны Черданцевой, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, имеющей существенное значение для развития медицины (патологической анатомии, онкологии), –

изучен характер экспрессии онкопротеина нуклеофозмина /B23 в ядрышках опухолевых клеток, что позволит более точно прогнозировать послеоперационную выживаемость больных светлоклеточным раком почки.

По актуальности, научной новизне, методическому уровню, теоретической и практической значимости, обоснованности научных положений и выводов, полноте изложения материалов работы в научных печатных изданиях диссертационная работа Мяделец Михаила Николаевича соответствует требованиям п. 9 – 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (постановление Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842, в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 01.10.2018 г. с изм. от 26.05.2020 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автору следует присудить ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2 – патологическая анатомия (медицинские науки).

Официальный оппонент:

Ведущий научный сотрудник
лаборатории фармакологических исследований
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Новосибирского института
органической химии имени Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения Российской академии наук
(специальность – патологическая анатомия)

Доктор медицинских наук



Жукова Наталья Анатольевна

Адрес учреждения:
630060, Новосибирск,
пр. Академика Лаврентьев
тел. 8(383) 330-88-50
<http://web.nioch.nsc.ru>
benzol@nioch.nsc.ru

« 3 » декабря

Подпись Жуковой Н.А. за
Ученый секретарь НИОХ (
кандидат химических наук

03.12.2021

Бредихин Р.А.