

« У Т В Е Р Ж Д А Ю »

Заместитель директора Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» Сибирского отделения Российской академии наук

ой работе  
врач России,  
их наук, профессор  
ей Иванович

« 2 »

сентября 2021 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» Сибирского отделения Российской академии наук – о научно-практической значимости диссертации Мяделец Михаила Николаевича «Прогностическое значение онкопротеина нуклеофозмина/V23 при светлоклеточном раке почки», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2 – патологическая анатомия

**Актуальность темы** исследования определяется тем, что рак почки является одним из широко распространенных онкологических заболеваний мочевыделительной системы. В Российской Федерации среднегодовой прирост показателя заболеваемости этим видом рака у обоих полов с 2005 по 2015 г. составил 2,5%. Рак почки имеет огромное социальное значение из-за низкой выживаемости больных после лечения, при этом данное заболевание, как правило, в значительной степени резистентно к терапии. Среди гистологических вариантов рака почки преобладает светлоклеточный тип (70 – 75% всех случаев), который является также одним из наиболее агрессивных вариантов рака почки.

Определение тактики лечения больных раком почки и индивидуальный прогноз для каждого больного опираются на применение классических прогностических факторов, таких как размер опухоли, стадия заболевания, степень дифференцировки опухолевых клеток. Однако гетерогенность молекулярно-биологических характеристик клеточных популяций в разных участках

светлоклеточной карциномы почки не всегда позволяет прогнозировать течение заболевания у конкретного пациента. Для решения этой проблемы исследователи продолжают поиск достоверных прогностических факторов, обладающих необходимой чувствительностью и специфичностью. В частности, представляется перспективным изучение маркеров ядрышкового аппарата опухолевых клеток при светлоклеточном раке почки, поскольку морфофункциональная активность ядрышек взаимосвязана с клинико-морфологическими параметрами карцином, маркерами пролиферации, апоптоза и ангиогенеза.

В этом плане диссертация Мяделец М.Н., посвященная изучению экспрессии нуклеофозмина/V23 в ядрышках опухолевых клеток для разработки критериев прогноза послеоперационной выживаемости больных светлоклеточным раком почки, является своевременной и актуальной.

**Обоснованность и достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций диссертации.** Диссертация выполнена на достаточном по объему операционном материале (число исследованных опухолей составило – 843) с использованием сертифицированного оборудования и современных методов патоморфологического и молекулярно-генетического анализа, дополненном результатами комплексного клинико-морфологического обследования 83 больных светлоклеточным раком почки.

Для иммуногистохимического анализа использовались моноклональные антитела к нуклеофозмину/V23, маркеру эндотелиоцитов CD31, активатору апоптоза p53, ядерному белку Ki-67, характеризующему пролиферативную активность, супрессору апоптоза bcl-2; белку теплового шока 70, матриксной металлопротеиназе MMP-9, участвующей в ремоделировании внеклеточного матрикса. Морфоденситофотометрические методы исследования использованы для определения интегральной оптической плотности нуклеофозмина/V23 в ядрышках опухолевых клеток с помощью программы ВидеоТест-Морфология 5.2.

Достоверность полученных фактов, обоснованность научных положений и выводов диссертации не вызывают сомнений. Все цифровые данные, полученные в работе, подвергали статистической обработке. При этом использовали пакет анализа программы Microsoft Office Excel и прикладную статистическую программу Statistica 10.0.

**Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов**

**и рекомендаций.** Автором впервые на обширном операционном материале светлоклеточного рака почки выявлены и систематизированы взаимосвязи экспрессии нуклеофозмина/B23 в ядрышках опухолевых клеток с рядом клинико-морфологических параметров: полом, возрастом, клинической стадией заболевания, размером опухоли, степенью анаплазии по Fuhrman и наличием метастазов. Показано, что интегральная оптическая плотность нуклеофозмина/B23 в ядрышках опухолевых клеток положительно коррелирует со стадией заболевания и размерами опухоли.

В диссертационной работе впервые исследованы взаимосвязи интегральной оптической плотности нуклеофозмина/B23 в ядрышках клеток с молекулярно-биологическими особенностями опухолей: состоянием васкуляризации, параметрами пролиферативной активности (митотическим индексом, плоидностью, индексом мечения Ki-67), апоптоза (p53, bcl-2) и активностью ММП-9. Установлено, что интегральная оптическая плотность нуклеофозмина/B23 в ядрышках опухолевых клеток положительно коррелирует с митотическим индексом, плоидностью, индексом мечения Ki-67, экспрессией ММП-9 и p53.

Большое внимание в данной работе уделено изучению взаимосвязей между параметрами 5-летней послеоперационной выживаемости больных и интегральной оптической плотностью нуклеофозмина/B23 в ядрышках опухолевых клеток операционного материала карцином почки. В результате установлена значимость исследования интегральной оптической плотности нуклеофозмина/B23 в многофакторном регрессионном анализе как независимого фактора прогноза.

Автором впервые выявлено, что к независимым факторам прогноза течения светлоклеточного рака почки относятся (в порядке убывания): интегральная оптическая плотность нуклеофозмина/B23; наличие метастазов; интегральная оптическая плотность ММП-9; степень анаплазии по Fuhrman.

**Значимость для медицинской науки и практики полученных результатов.** В диссертации Мяделец М.Н. получены новые знания о взаимосвязи патоморфологических и молекулярно-биологических характеристиках светлоклеточного рака почки (светлоклеточной карциномы), предложен новый подход к оценке злокачественного потенциала этого варианта рака почки – анализ интегральной оптической плотности нуклеофозмина/B23 в ядрышках опухолевых клеток.

Полученные автором результаты могут служить основой для дальнейшего исследования взаимосвязей экспрессии нуклеофозмина/B23 с биомолекулярными и клиничко-морфологическими параметрами клеток злокачественных новообразований других локализаций. Данные об экспрессии ядрышкового белка нуклеофозмина/B23 в клетках светлоклеточного рака почки могут иметь прикладное значение и способствовать разработке новых методов диагностики и дополнительных критериев прогноза и лечения данного заболевания.

**Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.** С целью улучшения индивидуального прогнозирования течения заболевания патоморфологическое исследование биопсийного и операционного материала при светлоклеточном раке почки наряду с традиционными методами рекомендуется включать определение экспрессии ядрышкового протеина нуклеофозмина/B23 в клетках опухоли. При этом следует определять не только число меченых клеток. Результаты диссертационной работы могут быть использованы в учебном процессе в соответствующих разделах курсов патологической анатомии и онкологии медицинских ВУЗов и факультетов.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту, нашли отражение в сделанных выводах, отвечающих цели и задачам исследования. Выводы, сделанные в работе на основании анализа полученных результатов, основаны на большом объеме фактического материала.

Результаты исследования представлены в 21 научной публикации, 2 из которых в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов диссертаций. Результаты апробированы на научно-практических конференциях. Автореферат полностью отражает содержание диссертации. Принципиальных замечаний по диссертационной работе Мяделец М.Н. нет.

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

медицины (патологической анатомии, онкологии) – изучен характер экспрессии нуклеофозмина/B23 в ядрышках опухолевых клеток во взаимосвязи с клинико-морфологическими и молекулярно-биологическими параметрами светлоклеточного рака почки. Полученные в работе данные будут способствовать оптимизации прогнозирования послеоперационной выживаемости больных светлоклеточным раком почки.

По актуальности, научной новизне, методическому уровню, теоретической и практической значимости, обоснованности научных положений и выводов, полноте публикаций материалов в научных печатных изданиях диссертационная работа соответствует требованиям п. 9–14 «Положения о присуждении ученых степеней» (постановление Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г., в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 01.10.2018 г. с изменениями от 26.05.2020 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автору Мяделец Михаилу Николаевичу следует присудить ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2 – патологическая анатомия.

Отзыв о научно-практической значимости диссертационного исследования Мяделец Михаила Николаевича принят на объединенном заседании сотрудников лабораторий Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» Сибирского отделения Российской академии наук (протокол № 9 от «18» ноября 2021 г.).

Заведующий лабораторией технологий управления здоровьем  
Федерального государственного бюджетного  
учреждения науки «Институт химической биологии  
и фундаментальной медицины»  
Сибирского отделения Российской академии наук  
доктор медицинских наук, профессор

Морозов Виталий Валерьевич

Адрес:  
Россия, 630090, г. Новосибирск,  
проспект академика Лаврентьева, 8  
телефон: +7 (383) 363-51-50  
электронная почта: [niboch@niboch](mailto:niboch@niboch).  
<http://www.niboch.nsc.ru>  
«22» ноября 2021

К  
И  
Н  
Ы