

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента
Овсянко Елены Владимировны на диссертацию
Климачева Ильи Владимировича на тему «Патоморфологическая
характеристика ангиогенеза перитуморозной зоны светлоклеточного рака
почки», представленную на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 3.3.2 – патологическая анатомия

Актуальность темы исследования. Диссертационное исследование И.В.Климачева посвящено комплексному патоморфологическому анализу оценки ангиогенеза в перитуморозной зоне светлоклеточного рака почки и установлению связи васкуляризации с некоторыми клинико-морфологическими характеристиками карцином.

Светлоклеточный вариант рака почки (СРП), среди всех гистологических вариантов, является наиболее распространенным и составляет 80% от всех опухолей, возникающих из почечного эпителия. Наиболее важным молекулярно-биологическим событием, способствующим возникновению СРП, является инактивация гена VHL (von Hippel-Lindau syndrome), что ведет к гиперпродукции факторов роста, ангиогенезу и нарушению процессов апоптоза. В последние годы большое внимание уделяется структурным изменениям вблизи злокачественных новообразований различных локализаций.

Из-за недостаточности патологоанатомических исследований перитуморозной зоны при раке почки в настоящее время отсутствуют достаточно обоснованные критерии объема хирургических операций при раке почки. Детальное патологоанатомическое исследование перитуморозной зоны при СРП может внести значимый вклад в оценку злокачественного и метастатического потенциала. Сказанное позволяет оценить диссертационную работу И.В. Климачева как актуальное исследование.

Обоснованность и достоверность научных положений, полученных фактов и выводов диссертации. В работе проанализирован большой объем операционного материала (использованы данные 140 пациентов обоего пола различных возрастных групп при светлоклеточном раке почки), проведен комплексный патоморфологический анализ с использованием современных методов (световая микроскопия с применением иммуногистохимии, морфометрический анализ). Статистическая обработка количественных данных

соответствуют поставленным цели и задачам, что позволяет получить достоверные результаты и сделать обоснованные выводы. Проведена оценка состояния сосудистого русла удаленной опухоли в зависимости от важных клинико-морфологических показателей; корреляционные связи оценивали с помощью критерия Пирсона и коэффициента Спирмена.

Автором представлена широкая характеристика исследуемых групп, где отображены как клинические данные (возраст и пол пациентов), так и клинико-морфологические показатели (клиническая стадия, размер опухолевого узла, степень анаплазии по S.A.Furman). Обоснованность научных положений, полученных фактов и выводов диссертации не вызывает сомнений.

Результаты диссертации доложены на научных конференциях, опубликованы в 20 печатных работах, из них 3 статьи – в рецензируемых научных журналах по списку ВАК и в системах цитирования Web of Science и Scopus, что является достаточным для публикации основных результатов диссертационного исследования.

Научная новизна положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. При проведении комплексного патоморфологического анализа автором впервые установлены особенности васкуляризации перитуморозной зоны светлоклеточного рака почки.

Впервые показано, что усредненные показатели площади, диаметра и периметра сосудов в перитуморозной зоне светлоклеточного рака почки увеличиваются до 2,7 раз при переходе от ранних клинических стадий к поздним, при метастазировании, а также при увеличении размеров опухолевого узла сверх 7 см, что связано с гипоксией большого опухолевого узла, меньшей степени дифференцированности метастазирующего рака с соответствующей активацией ангиогенеза.

Впервые выявлено, что при высоких степенях атипии ядер клеточных элементов светлоклеточного рака почки по Fuhrman возрастают такие показатели васкуляризации перитуморозной зоны, как средняя площадь, средний диаметр, средняя суммарная площадь сечения и средний периметр сосудов. Более выраженный ангиогенез перитуморозной зоны является проявлением быстрого роста низкодифференцированных опухолей в условиях гипоксии.

Впервые обнаружено, что васкуляризация перитуморозной зоны светлоклеточного рака почки прямо коррелирует с сильной или очень сильной

связью только с макрофагальной и тучноклеточной инфильтрацией, что обусловлено высокой ангиогенной активностью этих клеточных популяций.

Впервые продемонстрирован половой диморфизм васкуляризации перитуморозной зоны светлоклеточного рака почки. У мужчин статистически значимо выше (на 25,5%) такие показатели, как средняя площадь, средний периметр, средняя суммарная площадь и средний суммарный периметр сосудов, по сравнению с пациентами женского пола.

Впервые найдено, что в возрастной группе от 30 до 39 лет ангиогенез при светлоклеточном раке почки минимален, затем васкуляризация нарастает, а после 69 лет показатели, характерные для роста размеров сосудов продолжают увеличиваться (средняя площадь, средний диаметр и средняя длина окружности сосудов), тогда как другие, связанные с появлением большого количества «молодых», мелких сосудов (количество сосудов, средняя суммарная площадь и средняя суммарная длина окружности сосудов), постепенно снижаются. Наиболее вероятно, что такие изменения являются свидетельством возрастных изменений обменных процессов в организме.

Впервые показано, что перитуморозная зона светлоклеточного рака почки наиболее выражено инфильтрирована тучными клетками у больных в возрасте от 70 до 79 лет, в меньшей степени – у больных в возрасте 30 – 39 лет. Это не только указывает на активное участие данных клеточных элементов в прорастании сосудов, но и подтверждает возрастные особенности опухолевого ангиогенеза.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов. Получены новые знания об особенностях развития сосудов в перитуморозной зоне светлоклеточного рака почки и установлена связь между васкуляризацией опухоли и некоторыми важными клинико-морфологическими характеристиками карцином. Патоморфологическое исследование операционного материала онкологических больных раком почки, наряду с традиционными гистологическими методами, целесообразно дополнить исследованием васкуляризации и инфильтрации тучными клетками и макрофагами перитуморозной зоны с применением имmunогистохимии, морфометрии и статистического анализа. При оценке перспектив у пациентов при светлоклеточном раке почки в прогностические модели дополнительно необходимо включать количественные параметры ангиогенеза, тучноклеточной и макрофа-

гальной инфильтрации перитуморозной зоны.

Определение степени инфильтрации опухоли макрофагами и/или тучными клетками позволяет с большой долей вероятности судить о ее размерах, степени анаплазии, предсказывать метастазирование, пролиферативный потенциал, способность к инвазии и выраженность ангиогенеза (по экспрессии матриксной металлопротеиназы-9), то есть индивидуализировать прогноз для каждого пациента. Если перитуморозная зона светлоклеточного рака почки в значительной степени инфильтрирована макрофагами или тучными клетками, то такая опухоль имеет высокую стадию по TNM и выраженную степень ядерной анаплазии по Fuhrman, при этом более вероятно наличие метастазов и, скорее всего, будут выше результаты экспрессии маркера пролиферации Ki-67, маркера скорости пролиферации нуклеофозмина B/23, показателей плоидности, экспрессия p53, матриксной металлопротеиназы-9 и уменьшение экспрессии ингибитора апоптоза bcl-2.

Все полученные в работе И.В.Климачевым данные актуальны и применяются в практической работе «Алтайского краевого онкологического диспансера», «КГБУЗ Краевой клинической больницы скорой медицинской помощи № 2» г. Барнаул, учебном процессе кафедры судебной медицины имени проф. В.Н.Крюкова и патологической анатомии с курсом ДПО «ФГБОУ ВПО Алтайского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Данные характеристики ангиогенеза перитуморозной зоны светлоклеточного рака почки могут быть использованы в практической работе врачами-патологоанатомами.

Оценка содержания диссертации и ее завершенности в целом. Диссертационное исследование имеет завершенный характер, написано грамотным научным языком и иллюстрирована таблицами и микрофотографиями высокого качества.

Во введении автор обосновывает актуальность темы, степень разработанности темы, указывает цель и задачи, перечисляет основные положения, выносимые на защиту, отмечает новизну, теоретическую и практическую значимость полученных результатов, описывает методы и методологию исследования, дает сведения об апробации работы.

В обзоре литературы автор освещает теории ангиогенеза при светлоклеточном раке почки, анализирует показатели ангиогенеза в перитуморозной

зоне светлоклеточного рака почки, морфометрические параметры ангиогенеза, определяет их связь с воспалительной инфильтрацией, содержанием тучных клеток и макрофагов.

В главе «Материал и методы исследования» дана общая характеристика клинического материала и представлено описание используемых методов исследования и статистической обработки данных.

В главах собственных исследований изложены результаты патоморфологических, иммуногистохимических и морфометрических исследований, которые подкреплены табличным и иллюстративным материалом. Проведена оценка состояния сосудистого русла перитуморозной зоны светлоклеточного рака в зависимости от различных клинико-морфологических молекулярно-биологических показателей карцином.

В главе «Обсуждение полученных результатов» автор проводит полный анализ полученных данных и сопоставляет его с данными современной литературы по изучаемой проблеме. Данный раздел диссертационной работы свидетельствует о способности автора анализировать и интерпретировать полученные результаты.

Выводы диссертации сформулированы четко, они обоснованы имеющимися результатами, логично вытекают из них и не вызывают принципиальных возражений. Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Принципиальных замечаний по представленной диссертационной работе у меня нет.

Заключение. Кандидатская диссертация Ильи Владимировича Климачева на тему «Патоморфологическая характеристика ангиогенеза перитуморозной зоны светлоклеточного рака почки», выполненная под руководством доктора медицинских наук Боброва Игоря Петровича, является законченной научной квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научно-практической задачи, имеющей существенное значение для медицины (патологической анатомии, онкоморфологии) – изучены иммуногистохимические и морфометрические параметры ангиогенеза, тучных клеток и макрофагов в перитуморозной зоне светлоклеточного рака почки и установлена связь между васкуляризацией, клинико-морфологическими и молекулярно-биологическими характеристиками карцином.

По своей актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, обоснованности научных положений и выводов, полноте публикации материалов в научных печатных изданиях диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 – 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013г. (в редакции постановлений 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 Климачеву Илье Владимировичу следует присудить ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2 – патологическая анатомия (медицинские науки).

Официальный оппонент:

профессор кафедры анатомии человека
имени академика Ю.И.Бородина
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Новосибирский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(специальность – патологическая анатомия)
доктор медицинских наук, доцент



Овсянко Елена Владимировна

Адрес:
630091, Россия, г. Новосибирск,
Красный проспект, 52
Тел. 8 (383) 222-32-04;
e-mail: rectornngmu@yandex.ru

09 июня 2023 г.