

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента Орлинской Натальи Юрьевны на диссертацию Османова Юсифа Ислам оглы на тему: «Патологическая анатомия и молекулярный профиль редких форм почечно-клеточных карцином и уротелиального рака лоханки», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.02 - патологическая анатомия.

Актуальность темы диссертационного исследования

Морфологическая верификация различных гистологических вариантов опухолей и опухолеподобных процессов почки является одной из сложных задач для практикующего патологоанатома. Несмотря на подробное морфологическое описание нозологических единиц и разработанные на этой основе дифференциально-диагностические схемы, в рутинной практике, зачастую окончательная верификация опухолевых заболеваний почки без проведения дополнительного комплексного исследования не представляется возможной. Помимо основных типов, менее 1 % случаев составляют редкие гистологические варианты почечно-клеточной карциномы и уротелиального рака лоханки. Следует отметить, что на фоне появления современных критериев дифференциальной диагностики классификация опухолей почек продолжает расширяться. Между тем, несмотря на детальное описание иммунофенотипических, электронно-микроскопических и молекулярных характеристик основных гистологических вариантов, ультраструктура, иммуногистохимический и молекулярный профили редких форм почечно-клеточной карциномы и уротелиального рака лоханки недостаточно изучены и требуют дальнейшего исследования. Наряду с этим в настоящее время в онкоурологии все большую актуальность приобретает изучение роли

раковых стволовых клеток в канцерогенезе и разработка подходов к терапии карцином почки.

Таким образом, поставленные в исследовании Османовым Ю.И задачи определяют актуальность выбранной темы диссертационного исследования, практическую и научную направленность проведенной работы.

Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций сформулированных в диссертации

Большой объем морфологического материала (всего 803 случаев), использование морфологических методов исследования адекватных поставленным задачам и применение современных методов статистического анализа подтверждают достоверность полученных результатов. Экспрессия иммуногистохимических маркеров анализировалась внутри гистологических подгрупп среди дифференцируемых опухолей, затем для каждой нозологической единицы. Проведены корректные сопоставления результатов иммуногистохимической верификации, ультраструктурного исследования и FISH-анализа. Были выявлены достоверные отличия и корреляционные зависимости характера экспрессии маркеров стволовости от клинических и гистологических факторов в почечно-клеточных карциномах и уротелиальных раках лоханки. Поставленные задачи решены в ходе исследования, а цель достигнута. Выводы и положения к защите обоснованы и не вызывают сомнений, полностью отражают результаты проведенного исследования. Сформулированные в диссертации практические рекомендации строго аргументированы и логически вытекают из системного анализа результатов морфологического исследования и FISH-анализа биопсийного материала.

Научная новизна и значимость для науки и практики полученных результатов

Впервые на большом гистологическом материале определены наиболее стабильные и информативные иммунофенотипические, ультраструктурные и молекулярные критерии, позволяющие дифференцировать гистологические варианты почечно-клеточной карциномы. На основании комплексного морфологического исследования установлен гистогенез ряда редких гистологических форм. Определены и изучены гибридная онкоцитарная/хромофобная опухоль, эозинофильная солидно-кистозная почечно-клеточная карцинома и фолликулярная карцинома почки, не входящие в последнюю Международную гистологическую классификацию опухолей почки и новые варианты классической папиллярной почечно-клеточной карциномы. Детально изучены гистологические особенности и иммунопрофиль редких гистологических форм уротелиального рака почечной лоханки. Впервые на основании классификации Атласа ракового генома установлен иммунофенотип молекулярных подтипов поверхностных и мышечно-инвазивных уротелиальных карцином. Получены новые данные о связи экспрессии маркеров стволовости между клиническими и морфологическими показателями злокачественных эпителиальных опухолей почек.

Объем и структура диссертации, полнота изложения материала в опубликованных материалах

Диссертация построена по классической схеме, изложена на 464 страницах, выполнена в соответствии с требованиями ВАК РФ ГОСТ Р 7.0.11-2011. и содержит введение, обзор литературы, главу материал и методы исследования, главу собственных результатов исследования, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, приложения, список сокращений и список использованной литературы (469 источника, из которых 44 отечественных и 425 иностранных, большинство

приведенных источников за последние 5-10 лет). Работа хорошо иллюстрирована, содержит 211 рисунков и 103 таблиц. В опубликованных автором 21 научных печатных работах достаточно полно отражены основные положения диссертации, в том числе в 14 статьях в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России (из них 5 в международной базе данных Scopus).

Введение традиционно посвящено актуальности исследования и степени ее разработанности. Четко сформулированы цели и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость. Автором выделены основные положения, выносимые на защиту, достоверно и полно отражающие выводы исследования.

Глава 1 «Обзор литературы» написано грамотно и читается легко. В ней систематизированы результаты морфологического и молекулярного исследования гистологических вариантов почечно-клеточной карциномы и уротелиального рака, представлены статистические данные мировой литературы, возможные молекулярные пути, способствующие развитию отдельных гистологических форм почечно-клеточной карциномы и уротелиального рака. Проведя анализ данных, автор приходит к выводу, что злокачественные эпителиальные опухоли почки представляют собой широкую и гетерогенную группу заболеваний и, следовательно, внедрение в морфологическую практику усовершенствованных алгоритмов комплексной морфологической диагностики сможет обеспечить высокую диагностическую достоверность в определении конкретной нозологической формы новообразований, а в конечном итоге более достоверно прогнозировать течение заболевания.

В главе 2 «Материалы и методы» для достижения цели и задач исследования определен биопсийный материал, пациенты разделены на группы в зависимости от локализации опухоли. Подробно описаны морфологические методы исследования и методы статистической обработки

полученных результатов. Впечатляет количество маркеров использованных при иммуногистохимическом исследовании и FISH-анализе.

В главе 3 «Результаты собственных исследований»- несколько подразделов, в конце каждого из которых автором дано заключение, обобщающее результаты. Первые 3 подраздела посвящены морфоиммуногистохимической характеристике опухолей почки со светлой и эозинофильной цитоплазмой, а также саркоматоидной дифференцировкой. Далее идут подразделы ультраструктурного исследования и FISH-анализа гистологических вариантов почечно-клеточной карциномы верифицированных на основании иммунофенотипирования. Обращает на себя внимание большое количество проведённых электронно-микроскопических исследований – всего 273. Отдельный интерес вызывает подраздел, где автор демонстрирует результаты экспрессии маркеров стволовости в каждом гистологическом варианте почечно-клеточной карциномы. В последующих подразделах изучены морфоиммуногистохимические аспекты гистологических вариантов уротелиального рака, выявлен иммунофенотип каждого молекулярного субтипа неинвазивного и инвазивного вариантов уротелиальной карциномы и установлены связи между экспрессией маркеров стволовости клинικο-морфологическими параметрами опухоли.

В 4 главе автор обсуждает полученные результаты, сопоставляет их с данными литературы и составляет таблицы, отражающие характерный иммунопрофиль каждого гистологического варианта почечно-клеточной карциномы. Так же на основании проведенного комплексного морфологического анализа автором установлены гистогенез ряда редких гистологических форм почечно-клеточной карциномы, морфогенез и молекулярный патогенез отдельных гистологических субвариантов почечно-клеточной карциномы и уротелиального рака.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат читается легко, в полной мере отражает выводы диссертационного исследования.

Замечания

Существенных замечаний не выявлено, присутствуют незначительные погрешности в оформлении.

Заключение

Представленная к защите диссертационная работа Османова Ю.И. по теме «Патологическая анатомия и молекулярный профиль редких форм почечно-клеточных карцином и уротелиального рака лоханки», по специальности 14.03.02 - патологическая анатомия, является завершенным научно-квалифицированным трудом, в котором решена актуальная научная проблема: сформулированы основные аспекты морфологической диагностики редких форм почечно-клеточных карцином и уротелиального рака лоханки, определены молекулярно-биологические факторы, влияющие на прогрессирование этих новообразований.

Таким образом, по актуальности и научной новизне исследования, его теоретической и практической значимости, а также достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Османова Юсифа Ислам оглы полностью соответствует требованиям п.15 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 31.01.2020 года № 0094/Р, предъявляемым к

диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а автор диссертации заслуживает присуждения искомой учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия.

Официальный оппонент:

Заведующая кафедрой патологической анатомии

ФГБУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

доктор медицинских наук

(14.03.02-патологическая анатомия),

доцент



Орлинская Наталья Юрьевна

Согласна на сбор, обработку и хранение персональных данных



Н.Ю.Орлинская

Подпись доктора медицинских наук, доцента Н.Ю.Орлинской

удостоверяю

Ученый секретарь ФГБУ ВО «ПИМУ»

Минздрава России



« 25 » января 2021

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

Адрес: 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского. д.10/1

Телефон: +7(831)439-09-43

Email: rector@pimunn.ru