

ВІДГУК

офіційного опонента

доктора медичних наук, завідувача кафедрою патологічної анатомії №2 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця МОЗ України професора Гички Сергія Григоровича на дисертаційну роботу Филенка Бориса Миколайовича «Патоморфологічні особливості високодиференційованого плоскоклітинного раку легень», поданої до захисту в спеціалізовану вчену раду 64.600.03 при Харківському національному медичному університеті на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія.

Актуальність обраної теми дисертації.

Рак легень тривалий час залишається актуальною медико-соціальною проблемою не лише онкології, а й патоморфології. Летальність від цього захворювання займає перше місце в структурі смертності від злоякісних пухлин у чоловіків. З моменту встановлення діагнозу протягом року помирає більше 55% хворих, що пов'язано, насамперед, з пізньою діагностикою (2/3 хворих на момент постановки діагнозу мають регіонарні чи віддаленні метастази).

Відомо, що розвиток раку легень має чіткий зв'язок з антропогенними зовнішніми канцерогенами, які призводять до пошкодження генетичного матеріалу клітини і спричиняє зміни проліферативної активності клітин, втрати їх здатності до диференціювання та індукції апоптозу з формуванням клону атипових клітин. Патоморфологічні особливості плоскоклітинного раку легень з ороговінням, який розглядається як високодиференційоване злоякісне новоутворення, вивчені не досконало та погребують детального дослідження, що сприятиме удосконаленню діагностики, лікування, профілактики та прогнозування перебігу даного захворювання.

Вищезазначені факти були прийняті автором до уваги при плануванні та виконанні дисертаційної роботи, що сприяло розробці чіткого планування досліджень і зосередженню на вивченні найбільш не розв'язаних завдань з даної проблеми.

Отже, дисертаційна робота Филенка Б.М. «Патоморфологічні особливості високодиференційованого плоскоклітинного раку легень», яка присвячена вивченню морфогенезу, діагностиці та прогнозуванню перебігу плоскоклітинного раку легень з ороговінням є сучасною та актуальною.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.

Дисертаційна робота виконана на кафедрі патологічної анатомії з секційним курсом Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», в рамках планової науково-дослідної роботи «Клініко-функціональні та морфологічні особливості перебігу захворювань респіраторної системи (туберкульозу, саркоїдозу, дисемінованих процесів та ХНЗЛ) на різних етапах лікування, реабілітації та профілактики», номер держреєстрації: 0110U008151. Тема дисертації затверджена на засіданнях вченої ради медичного факультету №1 Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» (протокол № 1 від 24.09.2014 р.) та проблемної комісії МОЗ та НАМН України «Патологічна анатомія. Судова медицина» (протокол № 29 від 17.09.2014 р.).

Новизна дослідження та одержаних результатів.

Автором на основі комплексних патоморфологічних досліджень уточнені та отримані нові дані щодо особливостей морфогенезу високодиференційованого плоскоклітинного раку легень. Досліджений та обґрунтований взаємозв'язок структурних особливостей центрального і периферійного раку легень та їх клініко-морфологічних форм.

За допомогою гістохімічних та імуногістохімічних методів дослідження автором встановлено наявність трьох типів ракових перлин в пухлинних комплексах високодиференційованого плоскоклітинного раку легень, а саме, суданофільні, ШИК- і тіонін-позитивні та розкриті процеси проліферації, диференціації, адгезії, апоптозу в їх морфогенезі шляхом дослідження відповідних імуногістохімічних маркерів.

Доповнено наукові дані щодо прогностичного значення маркерів проліферації (Ki-67 та cyclin D1), цитодиференціювання (E-кадгерин і СК HMW) та регуляторів апоптозу (p53 і Bcl-2). Встановлено, що не

сприятливими прогностичними морфологічними критеріями є переважання паренхіматозного компоненту з ліпід-позитивними раковими перлинами, що асоціюється з високим індексом проліферації, експресією p53 і Bcl-2 та низькою реакцією на E-кадгерин і СК HMW.

Теоретичне значення результатів дослідження.

Сукупність представлених у дисертації даних поглиблює сучасні уявлення щодо морфогенезу, діагностики та прогнозування перебігу високодиференційованого плоскоклітинного раку легень. В дисертації розкриті особливості експресії при цьому захворюванні молекулярно-генетичних маркерів проліферації, апоптозу, диференціації, адгезії та встановлений їх зв'язок з морфологічними особливостями і перебігом захворювання.

Практичне значення результатів дослідження.

Отримані результати на основі комплексного пагоморфологічного дослідження можуть бути впроваджені в паголоогоанатомічну практику для встановлення об'єктивного та повного морфологічного діагнозу. Визначені діагностичні морфологічні особливості (гістологічні, морфометричні, імуногістохімічні) можуть бути цінними прогностичними критеріями та використовуватись лікарями патологоанатомами, онкологами. Результати дослідження, крім діагностики, також будуть корисними у виборі хіміотерапевтичного та променевого лікування.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Всі наукові положення та рекомендації чітко сформульовані, підтверджені отриманими результатами. При виконанні роботи застосовані сучасні високоінформативні морфологічні, імуногістохімічні, математичні методи дослідження. Поставлені завдання вирішені і проаналізовані на сучасному науковому рівні, достовірність результатів підтверджена статистично. Висновки добре аргументовані, логічно пов'язані зі змістом дисертації, повністю відповідають меті і поставленим завданням.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.

Основні положення дисертації викладені в 11 наукових працях, зокрема в 6 статтях у фахових наукових виданнях, рекомендованих ДАК України (2 з них – одноосібні), 1 статті у закордонному виданні, що реферуються міжнародними наукометричними базами даних та 1 статті, яка опублікована у виданні, яке індексується у наукометричній базі Scopus, 2 тезах в матеріалах науково-практичних конференцій, 1 інформаційному листі про наукову (науково-технічну) продукцію. Матеріали досліджень неодноразово доповідались на міжнародних і всеукраїнських конференціях. В авторефераті лаконічно викладені матеріали дисертаційної роботи, її головні положення, висновки і практичні рекомендації. Наведене вище цілком доводить достатньо повну і високу достовірність результатів дослідження та вичерпно відображають їх зміст.

Структура і зміст дисертації.

Дисертаційна робота викладена державною мовою на 162 сторінках комп'ютерного тексту, складається з вступу, огляду літератури, розділу «Матеріал та методи дослідження», 3 розділів власних досліджень, аналізу та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Список літератури містить 256 бібліографічних джерел (105 – кирилицею та 151 – латиницею), обсягом 28 сторінок. Дисертація ілюстрована 5 таблицями та 44 рисунками (1 схема, 6 діаграм і 37 фотографій мікропрепаратів, які займають 22 повні сторінки).

У вступі дисертантом обґрунтовано актуальність, новизну, теоретичне і практичне значення проведеного дослідження, сформульовані завдання дослідження. Вступ викладений чітко, лаконічно, зауважень не викликає.

Розділ «Огляд літератури» складається з трьох підрозділів, в яких охарактеризовані епідеміологія та клініко-морфологічна характеристика високодиференційованого плоскоклітинного раку легень, представлені сучасні погляди на розвиток та морфологію неоплазій легень, критично оцінені значення імуногістохімічних маркерів проліферації, цитодиференціювання та апоптозу в морфогенезі та діагностиці плоскоклітинного раку легень. В даному розділі автор розкрив ґрунтовні знання з досліджуваної проблематики, базуючись на дослідженнях останніх

років в Україні та в інших країнах. На підставі проведеного аналізу літературних джерел автор обґрунтовує вибір теми та критично оцінює її сучасний стан.

У другому розділі представлені матеріал і методи дослідження, які застосовані для вирішення поставлених завдань. Положення і висновки дисертації ґрунтуються на достатньому обсязі клінічного матеріалу. Для вивчення патоморфологічних особливостей високодиференційованого раку легень автор використав гістологічні, гістохімічні, імуногістохімічні, каріометричні, морфометричні методи, а також методи статистики та прикладної математики.

Результати власних досліджень представлені у трьох розділах, в яких автор послідовно викладає отримані дані та проводить їх аналіз.

У першому розділі власних досліджень дисертаційної роботи представлені дані щодо захворюваності на високодиференційований плоскоклітинний рак легень за період з 2007-2015 рр., клініко-морфологічні характеристики даної патології. Автор детально описує гістологічні, гістотопографічні та гістохімічні особливості ракових комплексів.

Другий розділ власних досліджень присвячений мітотичному режиму та каріометричним показникам високодиференційованого плоскоклітинного раку легень та дає морфометричне обґрунтування особливостям гістологічної та гістохімічної структури ракових комплексів.

У третьому розділі висвітлена імуногістохімічна характеристика високодиференційованого плоскоклітинного раку легень, в результаті чого була встановлена різниця експресії маркерів проліферації, цитодиференціювання та апонтозу в ракових комплексах з різними типами «ракових перлин». Визначено значення експресії Ki-67, сусіп D1, E-кадгерину, СК HMW, p53, p63 і Vcl-2 в морфогенезі, діагностиці, прогнозуванні перебігу високодиференційованого плоскоклітинного раку легень.

Кожен розділ власних досліджень написаний ґрунтовно, детально, з глибоким аналізом отриманих результатів, що характеризує автора як зрілого науковця. Розділи ілюстровані рисунками, підтверджені цифровими таблицями та діаграмами. В кінці кожного розділу є важливі узагальнення.

У розділі аналіз та узагальнення результатів дослідження автор підсумовує отримані дані та порівнює їх з літературними джерелами. Автор

орієнтується в новітній літературі і аналізує отримані результати на високому науковому рівні.

Висновки дисертаційної роботи обґрунтовані, відображають отримані результати і зміст дисертації, відповідають поставленим меті та завданням.

Список використаних джерел складений за алфавітом, з дотриманням правил бібліографічних посилань.

Зауваження та запитання, що виникли під час перегляду дисертації та автореферату.

Після рецензування роботи можна зробити висновок, що у структурному й змістовному відношенні дисертація та автореферат відповідають вимогам щодо кандидатських дисертаційних робіт. Принципових зауважень до дисертації та автореферату немає. Але в дисертації мають місце окремі недоліки, зокрема:

Статистика випадків захворюваності на плоскоклітинний рак легень в регіонах України приведена в абсолютних цифрах. Так вказано, що в Полтавській області загальна кількість зареєстрованих хворих з пухлиною даної локалізації в 2014 році сягала 565 чоловік, що становить значний відсоток у порівнянні, наприклад, з Тернопільською (351 випадків), Закарпатською (283 випадків), Волинською (198 випадків) областями. Статистика за 2015 - 2016 рр. не вказана. Або приводяться дані, що високодиференційований плоскоклітинний рак легенів за період з 2007 по 2015 роки спостерігався у 58 хворих і не вказується серед якого контингенту хворих зроблена ця вибірка. Також в матеріалах і методах зазначено, що до першої групи увійшли 39 (72,2%) випадків ВІІР, а до другої групи 27,8% без посилання на кількість хворих.

В тексті автореферату вказівка на авторів приводиться без зазначення року чи посилання (W. Jacoby та А.П. Гасюк).

В роботі зустрічаються невдалі вирази, наприклад, автор сам стверджує, що дисертаційна робота є завершеною науковою працею здобувача або вказує, що 2 статті опубліковані без співавторів (краще було б вказати - одноосібно). В роботі виявляються стилістичні та орфографічні помилки.

Однак вказані зауваження не є принциповими і не применшують значення роботи.

В порядку дискусії виникли також запитання:

1. В чому причина того, що в 73,3% випадків Ваших спостережень високодиференційованого плоскоклітинного раку легень у хворих було виявлено також наявність туберкульозу? Який зв'язок між цими захворюваннями?
2. Чому в центральній зоні пухлини переважають комплекси з тіонін-позитивними перлинами ($74,5 \pm 6,7\%$), а на периферії спостерігаються комплекси з ліпід-вмісними та ШИК-позитивними «перлинами»?
3. З чим пов'язаний той факт, що визначається кореляційний зв'язок між процесами метастазуванням та переважанням в пухлині комплексів з ліпід-позитивними раковими перлинами та відповідно зниження цього кореляційного зв'язку при переважанні ШИК-позитивних та тіонін-позитивних перлин?

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.

Результати дисертаційного дослідження можуть бути використані в практичній роботі лікарями-патологоанатомами, онкологами, радіологами для діагностики та прогнозування перебігу високодиференційованого плоскоклітинного раку легень. Доцільно також впровадити результати дослідження у педагогічний та науковий процес на кафедрах патоморфології, онкології у вищих навчальних медичних закладах України.

Відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Филенко Бориса Миколайовича «Патоморфологічні особливості високодиференційованого плоскоклітинного раку легень» є завершеною самостійно виконаною працею, в якій отримані нові науково обгрунтовані результати, що в сукупності вирішують важливу наукову задачу патологічної анатомії, а саме розкривають морфогенез високодиференційованого плоскоклітинного раку легень, що є підґрунтям для розробки нових підходів до діагностики даного гістологічного типу раку легень та оптимізації прогнозування перебігу захворювання.

Дисертаційна робота Филенка Б.М. за актуальністю, сучасним методичним рівнем виконання, новизною та практичним значенням отриманих результатів, обгрунтованістю наукових положень, висновків і

рекомендацій, їх достовірністю і повнотою викладу в опублікованих працях відповідає вимогам ДАК України пункту 11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженому постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24 липня 2013 р. за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Завідувач кафедри патологічної анатомії №2

Національного медичного університету

ім. О. О. Богомольця МОЗ України

доктор медичних наук, професор

С. Г. Гичка

