

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора Якимової Тамари Петрівни, професора кафедри клінічної лабораторної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти на дисертаційну роботу доцента кафедри патологічної анатомії Харківського національного медичного університету МОЗ України Потапова Сергія Миколайовича «Герміногенні пухлини яєчка: клініко-морфологічна та імуногістохімічна характеристика, математичне визначення стадії пухлинної прогресії», представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду Д 64.600.03 при Харківському національному медичному університеті МОЗ України на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія

Актуальність обраної теми дисертації.

Злоякісні пухлини є однією з основних проблем сучасної онкології і медицини, оскільки у світі в економічно розвинених країнах поряд із захворюваннями серцево-судинної системи вони є основною причиною смертності (ВООЗ, 2015; 2016; G.T. Ostrom et al., 2016; Fedorenko Z.P. et al., 2019).

За даними ВООЗ, онкологічна захворюваність як і смертність у всьому світі неухильно зростає і буде зростати до 2050 р. (Steward B.W., Kleihues P., 2009).

Актуальність проблеми, представленої у дисертації складається із декілька складових. По-перше, це рідкісні новоутворення, питома вага яких складає всього 1-2 % у структурі загальної захворюваності чоловіків та 5 % пухлин уrogenітального тракту (Возианов О.Ф. та співавт., 2006; Trabert B. et al., 2015). По-друге, пухлини яєчка у 90-95 % є герміногенними (Пальцев М.А., Анічков М.А., 2005; Stang A. et al., 2012) і сам вони у молодих чоловіків віком від 25 до 40 років складають 4,6 випадків на 100 000 населення, а у чоловіків у віці від 18 до 29 років займають друге місце за частотою. По-третє, різновиди саме цієї неоплазії є причиною смертності чоловіків молодого віку, у зв'язку з агресивним перебігом і раннім метастазуванням.

Діагностика будь-яких пухлин різної локалізації не завжди однозначна і легка, що пов'язано з великою кількістю гістологічних типів і ступеня зрілості. Є такі випадки, коли для верифікації діагнозу крім рутинних необхідні додаткові гістохімічні, імуногістохімічні, імуноферментні, електронномікроскопічні та

інші методи. Гістологічні дослідження та об'єктивна верифікація гістоструктури пухлин має велике значення для визначення патогенетично обумовленого ефективного лікування, яке може бути скориговано для оптимального виходу. Розробка оптимальної панелі імуногістохімічних маркерів для прогнозу перебігу гермінативних пухлин яєчка (ГПЯ), яка покращує результати лікування, є не тільки медичною, а й соціальною проблемою, тому що це торкається молодих чоловіків.

Зв'язок теми дисертаційної роботи з державними чи галузевими науковими програмами.

Дисертаційна робота Потапова С.М. виконана відповідно до плану наукових досліджень і є частиною науково-дослідної роботи Харківського національного медичного університету «Вивчення значення молекулярно-біологічних маркерів для прогнозу, лікування і виживання хворих з основними локалізаціями раку» (№ державної реєстрації 0114U003394, 2014-2016 рр.).

Новизна дослідження та одержаних результатів.

У дисертаційній роботі за допомогою комплексного клініко-морфологічного, епідеміологічного, патогістологічного, гістохімічного, імуногістохімічного методів визначено та уточнено фактори ризику розвитку ГПЯ, найбільш вагомими з них є варикоцеле, гідроцеле, крипторхізм, високий зріст, зайва вага, приналежність до ПА групи крові. На підставі комплексу імуногістохімічних методів дослідження показано, що у ГПЯ проліферативна та апоптотична активність не є високою, але їх показники залежать від гістоструктури, типу і стадії пухлинного процесу. Вперше доведено, що підвищення показників експресії проліферативної активності та пригнічення апоптозу корелює з появою регіонарних та віддалених метастазів у лімфатичних вузли у хворих на семіному, ембріональний рак і пухлину жовткового мішка постпубертатного періоду.

Автором розроблено математичну модель, яка найбільш оптимально визначає гістологічний тип і стадію прогресію пухлини ГПЯ у залежності від екстрацелюлярного матриксу, міжклітинної адгезії і ангіогенезу. Отриманий результат дасть можливість провести науково обумовлену таргетну терапію,

оптимізувати результати лікування, а також результативно верифікувати діагноз у складних випадках. Виявлено стан екстрацелюлярного матриксу та міжклітинної адгезії клітин. Показано, що по мірі зростання стадії пухлинного процесу підвищуються показники мембранних металопротеїназ MMP-1, -3, -9 і редукція показників клітинної адгезії – E-cadherin і підвищується β -catenin. Імуногістохімічні показники корелюють з агресивним перебігом ГПЯ, розвитком судинної інвазії, інвазією в оболонці яєчка, придаток і сім'яний канатик з розвитком регіонарних та віддалених метастазів у лімфатичні вузли.

Розроблена методика комп'ютерного аналізу кольорових цифрових зображень для оцінки площі (S) та інтенсивності (L) імунопозитивного забарвлення, що дає можливість поліпшення та об'єктивізації аналізу експресії імуногістохімічних маркерів.

На основі аналізу панелі кількісних даних експресії молекулярно-біологічних маркерів уперше розроблено математичну модель прогнозу гістологічного типу та стадії пухлинного прогресії.

Практичне значення результатів дослідження.

У дисертаційній роботі Потапова С.М. визначені та уточнені етіологічні, епідеміологічні, клінічні, морфологічні, імуногістохімічні характеристики та особливості різних гістологічних типів герміногенних пухлин яєчок, які розширюють дані про клініко-морфологічні особливості таких пухлин. Значна різноманітність морфології ГПЯ інколи ускладнює верифікацію типу пухлин, ступінь їх злоякісності та прогнозу перебігу, що вельми важливо для призначення патогенетично обґрунтованої терапії та її корекції при ускладненні або неефективності терапії.

Для вирішення цих задач здобувач вибрав оптимальний комплекс імуногістохімічних критеріїв, які характеризують тканинний тип ГПЯ, куди входять як епітеліальні, так і мезенхімальні компоненти.

Як звісно, у менш диференційованих пухлинах є високий проліферативний показник, значний ступінь васкуляризації та подавлена апоптотична спроможність. Для імуногістохімічного дослідження здобувачем підібрано оптимально інформативні критерії: проліферативної активності – Ki-67; стану

апоптозу – bcl-2, p53, Вах; клітинної адгезії E-cadherin та β -catenin. Для оцінки стромально-епітеліального співвідношення та екстрацелюлярного матриксу автором визначено експресію MMP-1, -3, -9 разом з їхнім тканинним інгібітором TIMP-1. Для оцінки неоангіогенезу і ступеня васкуляризації пухлин досліджували CD31, CD34. Для виявлення гермінативних клітин досліджували експресію PLAP і Oct-3/4.

МСТ використовували для виявлення триптаза-позитивних тучних клітин, PDL-1 для оцінювання імунологічних властивостей клітин.

Використання такої панелі імуногістохімічних маркерів дозволило здобувачеві Потапову С.М. оцінити проліферативну та апоптотичну активність компонента екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ), ангіогенезу та васкулогенезу пухлин, імуногенність злоякісних пухлин, розкрити деякі ланки канцерогенезу. Комплексне дослідження всіх складових ГПЯ має високу інформативність при визначенні гістологічного типу пухлин та прогностичну значимість.

Розроблені математичні моделі визначення гістологічного типу та стадії пухлинної прогресії ГПЯ можуть бути основою для розроблення автоматизованих систем діагностики різноманітної онкологічної патології. Розроблені способи кількісної оцінки рівня світлості та відносної площі експресії маркерів при імуногістохімічному дослідженні тканин дозволять максимально ефективно проводити оброблення зображень за кольірними ознаками і поліпшити якість інтерпретації отриманих результатів. Доведено доцільність застосування морфометрії стандартизованої кількісної оцінки експресії гістохімічних маркерів з метою прогнозування рецидиву ГПЯ та інших пухлин. Отримані морфологічні та імуногістохімічні дані щодо підвищення проліферативної активності ГПЯ і збільшення проліферативного індексу пригнічення апоптозу, показника васкуляризації пухлин MMP-1, -3, -9, ослаблення контактів і адгезії епітеліального компонента свідчать про агресивне метастазування та розповсюдження онкозахворювання.

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

При виконанні дисертаційної роботи для досягнення мети та рішення

поставлених задач здобувач обрав достатню кількість хворих з ГПЯ – 301 випадок із застосуванням адекватних, інформативних, сучасних патогістологічних, комп'ютерно-морфометричних, гістохімічних, імуногістохімічних та статистичних методів, які дозволять об'єктивно оцінити біологічні властивості пухлин та віддиференціювати їх.

Дисертантом Потаповим С.М. було використано більше 22 методик, з яких 16 – імуногістохімічних, що дозволило автору послідовно вивчити закономірності біологічних особливостей пухлин і дати диференційну оцінку різним типам ГПЯ.

Дисертаційна робота виконана на достатній кількості архівного та операційного матеріалу ГПЯ, видаленого під час орхіфунікулектомії у Харківському обласному клінічному центрі урології і нефрології ім. В.І. Шаповала. Клініко-морфологічне дослідження полягало у вивченні по 19 критеріям. Усі спостереження були розділені за типами гістологічної структури відповідно до класифікації ВООЗ 2016 р. і патологічної pTNM класифікації, які були сформовані в 5 груп в залежності від об'ємів пухлин, обмежених яєчком і його придатком, інвазії в судини, вrostання в білкову чи вагінальну оболонку, наявності регіонарних і віддалених метастазів.

Для виконання об'єктивного аналізу цифрових зображень дисертантом самостійно було розроблено методику, яка з максимальною ефективністю проводить оброблення зображень і поліпшувала якість інтерпретації отриманих результатів (патенти України на винахід і корисну модель).

Для визначення імуногістохімічних диференційно-діагностичних особливостей ГПЯ визначалася експресія Ki-67 для визначення індекса проліферації; ступеня васкуляризації пухлин з використанням маркера ендотеліальних клітин CD34, CD31, Вах, bcl-2 та p53 – для оцінки міжклітинної адгезії; MMP-1, -3, -9 для характеристики строми екстрацелюлярного матрикса та епітеліально-мезенхімальної трансформації; PLAP I Oct-3/4 для виявлення герміногенних клітин, PDL-1 для оцінювання імунологічних властивостей пухлин; MCT – для виявлення триптаза-позитивних тучних клітин.

Для визначення рівня експресії імуногістохімічних маркерів застосовували

градаційні шкали, фотоцифрову морфометрію, кількісну оцінку відносної площі екстрацелюлярного матриксу і кількісну оцінку рівня світлості експресії маркерів.

Оброблення показників імунопозитивної експресії епітеліального та стромального компонентів у ГПЯ проведено у програмному пакеті Matlab.

Достовірність результатів дослідження підтверджено достатньою кількістю параметричних, непараметричних статистичних методів.

Наукові положення, висновки і практичні рекомендації дисертаційної роботи є обґрунтованими і достовірними результатами клінічних, морфологічних, гістохімічних, імуногістохімічних та статистичних досліджень.

Повнота викладу матеріалу дисертації в опублікованих працях і авторефераті.

Основні положення дисертації повністю викладені у 42 наукових працях, зокрема у 25 статтях, з яких 16 надруковано у наукових фахових виданнях України, внесених до міжнародних наукометричних баз даних (Russian Science Citation Index eLibrary.ru, Index Copernicus, Google Scholar, NLM Catalog – US National Library of Medicine, Ulrich's Web, WorldCat), 5 статтях у закордонних наукових періодичних виданнях (Грузія, Польща, з яких 1 стаття індексується міжнародною наукометричною базою Scopus), 4 статті в інших виданнях, які відображають наукові результати дисертації, 14 тезах доповідей всеукраїнських та міжнародних науково-практичних конференцій. Отримано 2 патенти України на корисну модель та 1 патент України на винахід.

Автореферат повністю коротко відображає зміст дисертаційної роботи. В авторефераті лаконічно викладені матеріали дисертаційної роботи, її головні положення, висновки і практичні рекомендації.

Структура і зміст дисертації.

Дисертація написана державною мовою на 484 сторінках комп'ютерного тексту і складається з анотації, викладеної українською і англійською мовами, вступу, огляду літератури, опису матеріалу і методів дослідження, аналізу і обговорення отриманих результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і додатків. Матеріали дисертації

ілюстровані 76 таблицями і 159 малюнками, з яких 107 – мікрофотографії. Перелік використаних літературних джерел містить 555 найменувань вітчизняних і зарубіжних авторів, з яких 142 кирилицею, а 413 – латиницею.

Вступ написано з обґрунтуванням актуальності дослідження, з визначенням мети та основних завдань, вирішення яких спрямоване на досягнення основної цілі роботи. Представлено інформацію про наукову новизну, практичне значення отриманих результатів та їх апробацію, об'єкт, предмет та методи дослідження.

У 5 розділах огляду літератури проаналізовано епідеміологічні дані, етіологію та фактори розвитку пухлин яєчка і його гермінативних пухлин, особливості класифікації, стадіювання, сучасний погляд на неоплазію гермінативних пухлин *in situ*, молекулярно-біологічні та молекулярно-генетичні основи з експресією імуногістохімічних маркерів, що формує розширене уявлення про стан проблеми диференційної патоморфологічної діагностики і прогнозування рецидивів і метастазів ГПЯ.

Заслуговує уваги розділ «Матеріал і методи досліджень», в якому автором обумовлено докладно і послідовно описані використані методи гістологічного, гістохімічного, імуногістохімічного методів із зазначенням використання шкал оцінки експресії маркерів, а також морфометричного аналізу. Для об'єктивного аналізу цифрових зображень автором розроблено та запатентовано три методики кількісної оцінки рівня світлості та відносної площі експресії маркерів при імуногістохімічному дослідженні тканин. Ця методика дозволяє розділити за кольорними ознаками зображення маркованих і немаркованих тканин, визначити рівні інтенсивності експресії маркера. Особливої уваги заслуговує використання математичних методів дослідження, що дало можливість розробити математичну модель, яка верифікує гістологічну структуру і стадію пухлинної прогресії ГПЯ. Детально представлена статистична обробка даних з поясненням необхідності використання того чи іншого методу.

Результати власних досліджень викладені у 6 (3, 4, 5, 6, 7, 8) розділах дисертації. Третій розділ власних досліджень дисертації роботи присвячений епідеміологічним, клініко-морфологічним особливостям ГПЯ та взаємозв'язкам

стадії захворювання зі ступенем пухлинного враження яєчка і віддаленими метастазами. Встановлено частоту різних видів ГПЯ, їх термінаційну динаміку, яка за одне десятиріччя зросла на 18,33 % за рахунок семіноми і агресивних змішаних ГПЯ та ембріонального раку. Позначені найчастіші вікові категорії формування неоплазій. Встановлені фактори ризику ГПЯ та клінічні прояви захворювання – скарги і об'єктивні ознаки. Виявлені шляхи розповсюдження пухлин – судинна інвазія, регіонарні та віддалені метастази, проростання в тканини яєчок, у придатки, сім'яний канатик, оболонки. Проаналізовані вторинні зміни пухлин у вигляді крововиливів, некротичних змін і наявності запалення. На підставі розмірів пухлин, стадії захворювання, наявності та локалізації метастазів сформульовані ознаки найбільш агресивних за гістоструктурою пухлин. Ембріональний рак (ЕР), пухлини жовткового мішка постпубертатного типу (ПЖМПТ) та змішані тератоми постпубертатного типу (ТПТ). Встановлено, що менш агресивною за перебігом і найчастішою пухлиною яєчок є семінома. По мірі зростання розмірів пухлин яєчка зростала і кількість метастазів. Частота віддалених метастазів залежить від ступеня пухлинного ураження яєчок. ПЖМПТ, ЕР і змішані ТПТ найбільш агресивні і метастазують навіть при невеликій пухлині яєчок. Результати дослідження документовані 26 об'ємними таблицями і 3 малюнками.

Четвертий розділ власних досліджень дисертаційної роботи присвячений морфологічним характеристикам ГПЯ, в якому дисертант описує макро-мікроскопічні особливості різновидів ГПЯ. Найчастішими пухлинами є семіноми, які складають 49,8 % усіх пухлин. ЕР у чистому вигляді виявлено у 11,33 %. ЕР достатньо часто був компонентом у змішаних ГПЯ. ПЖМПТ складають 4 %. Інші пухлини виявляються зовсім у невеликих кількостях. Сюди відносяться ТПТ, спермацитні пухлини (СП), тератоми з малігнізацією соматичного типу (ТМСТ), хоріокарцинома, герміногенні пухлини змішані, які бувають трьох-, двох-, чотирьохкомпонентні з елементами ЕР, ПЖМПТ, семіноми.

За даними ВООЗ, ГПЯ розділяються на дві групи. Перша група – це похідні GCNIS. Друга група ГПЯ не пов'язана з GCNIS. Дисертантом виявлено,

що 82,77 % з 296 випадків пухлин були похідні з карциномами *in situ*, у 88,77 % були виявлені осередки неінвазивної карциноми, а у 17,23 % вони не були виявлені. У цій главі морфологічна структура пухлин ілюстрована 21 рисунком. Агресивні пухлини відрізнялися значним поліморфізмом, низьким ступенем диференціації, високою мітотичною активністю і міксоматозом строми.

П'ятий розділ містить у собі імуногістохімічної характеристики ГПЯ. Автором встановлено, що найбільша проліферативна активність притаманна для ПЖМПТ. Дисертант досліджує в різних пухлинах епітеліальні імуногістохімічні маркери, такі як апоптоз – p53, bcl-2, Вах, E-catherin та β -catenin, а також мезенхімальні критерії – MMP-1, -3, -9. Виявлено, що при семіноми апоптоз має ознаки посилення тільки в розвинених стадіях, тоді як ПЖМПТ і ТПТ мають незначні рівні апоптозу. Тобто є підстави для мутації і пухлинного росту. Дослідження експресії епітеліальних критеріїв генералізації пухлинного процесу, метастазів у лімфатичні вузли, інвазії у кровоносні та лімфатичні судини у агресивних пухлин невисокі. Загальним є підвищення світлості, S експресії, Ki-67, зниження L експресії спостерігається у розвинених пухлин. Щодо експресії bcl-2 і p53, їх реакції нечіткі і використання для прогнозу перебігу ГПЯ недоцільні. Визначення експресії E-catherin і β -catenin навпаки прогностично чітко вказує на прогресію пухлин. Найбільш інформативними критеріями негативного прогнозу з високим показником експресії мезенхімальних імуногістохімічних критеріїв – MMP-1, -3, -9. Низькі показники апоптозу в епітеліальній частці ГПЯ і високі показники MMP, дають підставу дисертанту визначити неогенез останніх, який відрізняється від канцерогенезу, де першими в патогенезі є порушення апоптозу, а при ГПЯ пошкодження мезенхімальних структур. Автором також визначено, що від 77 до 98 % пухлин мають у структурі компоненти GCNIS. Це є підставою для диспансеризації молодих чоловіків з метою визначення наявності доклінічних форм ГПЯ. У зв'язку з цим необхідно всіх чоловіків з наявністю факторів ризику піддавати консервативним та хірургічним методам лікування.

Шостий розділ «Математичне прогнозування гістологічного типу герменативних пухлин яєчка та стадії пухлинного процесу». Найважливішим

достоїнством дисертаційної роботи є розробка математичної моделі, яка відзначає гістологічний тип і стадію пухлинної прогресії і формування панелі диференціально-діагностичних імуногістохімічних маркерів. Результати імуногістохімічного дослідження дають можливість використовувати хіміопрепарати різної дії антиангіогенних і антимітотичних блокаторів ММР. Для визначення гістологічних типів ГПЯ використовують різні статистичні методи, які не завжди бувають доцільними для ідентифікації різних форм ГПЯ, що може бути вирішальним у призначенні таргетної терапії. Дисертантом використано ансамбль класифікаторів гістологічних типів ГПЯ. Автором представлено класифікатори всіх імуногістохімічних критеріїв, що характеризують проліферативну активність, апоптоз, адгезію епітеліальних клітин і маркери мезенхімальних клітин. Дисертант використовував стандартизовані коефіцієнти дискримінантної функції коефіцієнта факторів структури для всіх використаних у дисертації імуногістохімічних маркерів. За допомогою математичних результатів спрогнозовано стадії пухлинної прогресії для всіх типів ГПЯ. Визначено зв'язок показників імуногістохімічних маркерів з агресивністю різновидів ГПЯ.

У цьому розділі «Обговорення отриманих результатів» автор наводить підсумок основних положень дисертації на підставі отриманих здобувачем результатів власних досліджень і співставлення їх з даними наукової літератури, що дозволило зробити адекватні важливі висновки та визначити конкретну новизну отриманих даних.

У восьмому розділі наводиться теоретичне обґрунтування окремих аспектів персоналізованої терапії герміногенних пухлин яєчка.

У дисертації наводиться 10 висновків, які повністю базуються на результатах власного дослідження, обґрунтовані кількісними даними та логічно завершують роботу у відповідності з поставленою метою і завданнями дослідження.

Наукова робота завершується поданням практичних рекомендацій щодо диференційної діагностики ГПЯ, які клінічно можуть проявлятися з різним ступенем порушень якості життя або летальним виходом, а також прогнозування

рецидивів або прогресії цих пухлин при складних діагностичних випадках.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення.

Принципових зауважень щодо структури і змісту дисертації та автореферату немає.

Представлена дисертаційна велика панорамна робота з вельми складними оригінальними дослідженнями, які є актуальними, тому що їх локалізація особлива і рідка. Другою особливістю цієї наукової праці є складна гістоструктура, яка утворена із тканин різного гістогенезу епітеліальної і мезенхімальної тканин.

Разом з тим, є певні зауваження та побажання:

1. Висновки є вельми об'ємні і просторні. Бажано було б їх скоротити шляхом об'єднання пухлин різного гістологічного типу з однаковими імуногістохімічними реакціями.

2. Дисертантом відкрито багато нових аспектів знань про ГПЯ, механізми їх розвитку і конкретні імуногістохімічні дані щодо гістоструктури пухлин, але ці здобутки не внесені в практичні рекомендації. Так, у 86 % пухлин спостерігається наявність осередків GCNIS, тобто більшість ГПЯ розвивається на тлі неінвазивних пухлин шляхом прогресії неінвазивних пухлин і клінічно доманіфестний період. Це дає підстави рекомендувати обов'язкову обсервацію молодих чоловіків для раннього виявлення канцерогенного процесу. Санація молодих чоловіків на етапів GCNIS могла б повністю їх вилікувати і це може бути першим кроком до зниження або повної ліквідації смертності при ГПЯ.

3. При імуногістохімічному дослідженні вами встановлено, що ГПЯ мають невисоку проліферативну активність і невисоку експресію апоптотичних маркерів, які метастазували б при пролонгації процесу. Такі показники, як індекс проліферації bcl-2, p53 мають незначну експресію, а β -catenin збільшену на фоні зниження клітинної адгезії. У той же час зростає експресія мезенхімальних маркерів MMP-1, -3, -9. Це вказує на різний неогенез мезенхімальних і епітеліальних пухлин, що у вас не виділено, а треба було б як достоїнство вашої роботи. Результати дослідження цього фрагменту дозволили розкрити один із механізмів патогенезу ГПЯ, що має велике значення для профілактики і розвитку

пухлин у молодих чоловіків.

Вказані недоліки не впливають на високу оцінку результатів дисертаційної роботи, високий науковий рівень і вірогідність наукових положень та висновків.

Для дискусійного обговорення результатів дисертаційної роботи хотіла б поставити автору наступні запитання:

1. Для визначення об'єму пухлин в органі ви розділили результат дослідження на дві групи, де одна з них мала ураження пухлиною 0-50 % яєчка, у другій групі було зайнято пухлиною 50-100 % об'єму яєчка. Що значить 0 % - це відсутність пухлини в органі, тобто вона відсутня, а метастази є. При ураженні пухлиною 50 % яєчка до якої групи (першої чи другої) ви віднесете це спостереження?

Рекомендації щодо результатів використання дисертаційного дослідження в практиці.

Сформульовані дисертантом Потаповим С.М. на основі результатів дослідження висновки та практичні рекомендації заслуговують широкого впровадження у діагностичну роботу лікарів-патолого-анатомів, обласних патологоанатомічних бюро і патологоанатомічних відділень міських лікарень, у відділах патоморфології, патоморфологічних лабораторіях науково-дослідних інститутів. Результати дослідження слід впроваджувати у педагогічний процес при викладанні навчального матеріалу на кафедрах патоморфологічного і урологічного профілю у вищих навчальних медичних закладах України.

Розроблені та запатентовані Потаповим С.М. три способи кількісної оцінки рівня світлості та відносної площі експресії маркерів при імуногістохімічному дослідженні тканин можуть бути використані у практиці патологоанатомічних бюро і науково-дослідних закладах. Впровадження цих винаходів буде сприяти з максимальною ефективністю провести аналіз цифрових зображень і поліпшити результати оцінки отриманих результатів.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено в практику діяльності Комунального закладу «Дніпропетровське обласне патологоанатомічне бюро», патологоанатомічного відділення Комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласна клінічна

лікарня», Одеського обласного патологоанатомічного відділення та Комунальної установи «Запорізьке обласне патологоанатомічне бюро» Запорізької обласної ради.

Нові теоретичні та практичні положення дисертації використовуються у навчальному процесі кафедри загальної та клінічної патології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, кафедри патологічної анатомії та судової медицини Державного закладу «Дніпропетровська медична академія» МОЗ України, кафедри патологічної анатомії Харківського національного медичного університету, кафедри патологічної анатомії медичного інституту Сумського державного університету, кафедри нормальної та патологічної анатомії Одеського національного медичного університету.

Відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертація Потапова Сергія Миколайовича «Герміногенні пухлини яєчка: клініко-морфологічна та імуногістохімічна характеристика, математичне визначення стадії пухлинної прогресії», що представлена до офіційного захисту на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія, є завершеною самостійно виконаною працею, в якій отримані науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують актуальну науково-практичну задачу диференційної діагностики основних гістологічних варіантів герміногенних пухлин яєчка шляхом комплексної оцінки результатів клініко-морфологічних, гістологічних, імуногістохімічних, морфометричних, статистичних та математичних методів.

За актуальністю, сучасним методичним рівнем виконання, новизною і практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю наукових положень і рекомендацій, їх достовірністю і повнотою викладу в опублікованих працях дисертаційна робота Потапова Сергія Миколайовича повністю відповідає п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 р. (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015, № 1159 від 30.12.2015, № 567 від 27.07.2016) та наказу Міністерства освіти і науки України № 40 від 12.01.2017 «Про затвердження вимог до оформлення

дисертації «Щодо дисертацій на присудження наукового ступеня доктора наук» за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук.

Професор кафедри клінічної
лабораторної діагностики
Харківської медичної академії
післядипломної освіти,
доктор медичних наук, професор



Т.П. Якімова