

ВІДГУК

**офіційного опонента доктора медичних наук, професора Романюка
Анатолія Миколайовича на дисертацію Титова Євгена Вячеславовича
«Патогістологічні та імуногістохімічні критерії прогнозу перебігу
неінвазивного уротеліального раку сечового міхура», подану до
спеціалізованої вченої ради Д 64.600.03 при Харківському національному
медичному університеті МОЗ України для захисту на здобуття наукового
ступеня доктора медичних наук
за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія**

I. Актуальність обраної теми дисертації. Враховуючи досить високу частоту поширеності раку сечового міхура, який займає перше місце у структурі онкопатології сечової системи, дисертаційну роботу Титова Євгена Вячеславовича слід оцінювати актуальною як для теоретичної, так і практичної медицини. Відомо, що за останні роки спостерігається зростання питомої ваги уротеліальних раків сечового міхура, які виявляються у переважній більшості на неінвазивній стадії. Разом з тим, після оперативного лікування вони досить часто дають рецидиви та подальшу прогресію захворювання, що зумовлює високу частоту ускладнень при лікуванні таких хворих. На сьогодні існують численні діагностичні та прогностичні алгоритми курації таких хворих, проте залишається значний відсоток випадків, коли ефективність лікування цієї пухлини не задовільняє ні пацієнта, ні лікаря. Все це потребує пошуку більш реалістичних критеріїв діагностики та прогнозу уротеліального раку сечового міхура. Надзвичайно важливою ознакою прогнозу таких пухлин є стан імунної системи та імунного мікрооточення раку сечового міхура. Саме ця проблема на сьогодні залишається найбільш дискутабельною у науковій літературі (Sui X< Pichler R. et all). Недостатньо досліджена роль імунної системи у прогресуванні та поширенні уротеліального раку сечового міхура в організмі.

Таким чином, поставлена автором наукова задача й відсутність комплексних морфологічних досліджень раку сечового міхура з урахуванням

клініко-морфологічних та імуногістохімічних ознак пухлини, вивчення стану процесів епітеліально-мезенхімальної трансформації та імунної системи обумовлює актуальність дисертації Титова Є.В.

II. Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами. Дисертаційна робота Титова Є.В. є фрагментом науково-дослідної теми кафедри патологічної людини Харківської медичної академії післядипломної освіти(ХМАПО), МОЗ України, «Патогістологічна та імуногістохімічна діагностика та прогноз перебігу злоякісних пухлин різної локалізації з урахуванням їх біологічних властивостей та клінічного перебігу» (номер державної реєстрації 0117U0008594). Автор є співвиконавцем теми та особисто виконав морфологічну частину роботи.

III. Новизна основних наукових положень, висновків та практичних рекомендацій, а також проведених наукових досліджень та одержаних результатів. За результатами проведених досліджень дисертант зміг оптимізувати критерії прогнозування рецидивів та прогресії неінвазивного уротеліального раку сечового міхура. За допомогою комплексу класичних та сучасних морфологічних методів дослідження на значній кількості матеріалу автор отримав нові відомості про роль епітеліально-мезенхімальної трансформації в морфогенезі неінвазивного раку сечового міхура з виділенням стадійності цього процесу на основі експресії епітеліальних (ЦК20, ЦК7, E-кадгерін) та мезенхімальних (віментин, N-кадгерін) маркерів

Титов Є.В.. у своїй роботі доповнив та уточнив існуючі уявлення щодо ролі місцевих імунних реакцій (Т-клітинного й В-клітинного імунітету, макрофагальної системи) у прогресуванні неінвазивного уротеліального раку сечового міхура. Він показав залученість імунокомпетентних клітин у процесі епітеліально-мезенхімальної трансформації при досліджуваній пухлині сечового міхура. Оптимізував панель ІГХ маркерів для визначення агресивного потенціалу неінвазивного уротеліального раку сечового міхура, ризику розвитку рецидиву та прогресування пухлини.

IV. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження. Аналіз

дисертаційної роботи показав, що дослідження Є.В.Титова суттєво поглиблюють та розширюють існуючі уявлення про особливості епітеліально-мезенхімальної трансформації та імунного мікрооточення у полі неінвазивного уротеліального раку сечового міхура.

Автором визначені клініко-морфологічні та ІГХ ознаки прогнозування перебігу неінвазивного уротеліального раку сечового міхура. Підтверджена цінність панелі ІГХ дослідження для визначення рецидивування та прогресії досліджуваного раку, яка включає експресію наступних маркерів: p53, Ki-67, MMP-9, CD3+, CD8+, CD68+, N-кадгерін, ЦК20, ЦК7, E-кадгерин, віментин. Виявлені імуногістохімічні особливості епітеліально-мезенхімальної трансформації та імунного мікрооточення у полі неінвазивного уротеліального раку сечового міхура у перспективі дозволить більш диференційовано підходити до лікування пацієнтів та підібрати їм індивідуалізовану таргетну терапію.

Результати дисертаційної роботи впровадженні у практичну діяльність патологоанатомічних закладів України, а також у науково-педагогічну роботу на кафедрах патологічної анатомії вищих навчальних закладів України

V. Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Оцінка дисертаційної роботи в цілому показує, що наукові положення і висновки, які сформульовані у дисертації, є достовірними, оскільки базуються на аналізі одержаних результатів з використанням достатнього за обсягом морфологічного матеріалу клінічних досліджень. Представлені автором положення і висновки відповідають даним, які одержані під час виконання дослідження і є логічним наслідком результатів досліджень. Методики дослідження є сучасними і адекватні вирішенню завдань дослідження. Статистичне опрацювання даних здійснено в повному обсязі, їх вірогідність не викликає сумнівів.

Достовірність основних положень та висновків не викликає сумнівів, оскільки вони зроблені на підставі результатів, отриманих у дослідженнях на великій кількості клінічного матеріалу. Робота проведена методично правильно,

застосовані всі необхідні методи дослідження. У дисертації використаний значний комплекс сучасних, адекватних меті методів дослідження: гістологічний, імуногістохімічний, варіаційно-статистичний аналіз.

Вірогідність основних положень та висновків зумовлена високим науковим та методичним рівнем проведених досліджень, обробки результатів. Матеріали дисертації повністю відповідають вимогам щодо оформлення документації при виконанні кандидатських дисертацій. Наукові положення і висновки, сформульовані автором, базуються на результатах власних досліджень і за суттю відповідають їм. Висновки та практичні рекомендації повністю науково обґрунтовані, є статистично вірогідними даними і логічно витікають із отриманих фактичних результатів.

VI. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому. Структура та обсяг дисертації. Дисертація Титова Є.В. побудована за стандартними правилами і за обсягом і змістом повністю відповідає вимогам ДАК України, що висуваються до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата наук. Матеріали дисертації викладено українською мовою на 220 сторінках комп'ютерного тексту, ілюстровано 60 таблицями та 59 рисунками. Список використаних літературних джерел містить 253 назви, з яких 48 – кирилицею, 205 – латиницею. Текст дисертації, як за змістом, так і редакційно, викладено та оформлено дисертантом якісно. Назва роботи повністю відповідає меті та основному змісту дисертаційного дослідження. Викладення основних положень за стилем та термінологією заслуговує позитивної оцінки.

Характеристика розділів роботи. Перший розділ містить аналітичний огляд літератури, який складається з трьох підрозділів і присвячений сучасним уявленням про уротеліальний рак сечового міхура, епідеміології, генезу та факторам ризику розвитку цієї патології. В цьому розділі автор підводить читача до мотивації мети і завдань дослідження. Розділ завершується коротким узагальненням огляду літератури.

У другому розділі «Матеріали і методи дослідження» викладено програму дослідження дисертаційної роботи.

Здобувачем застосовано відомі, широко використовувані морфологічні (макроскопічні, гістологічні та імуногістохімічні – досить широка панель маркерів) і статистичні методи, зокрема, варіаційна статистика з оцінкою вірогідності отриманих результатів.

Статистична обробка проводилася за допомогою програм Statistica 6.0, Microsoft Excel 2010 з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

Під час дослідження проводився порівняльний аналіз всередині зазначених груп та однорідних груп між собою.

Розділ 3 дисертант присвятив детальному вивченню епідеміологічних особливостей неінвазивного уротеліального раку сечового міхура Харківської області за період з 2011 по 2015 рр.

В розділі 4, який представлений 5 підрозділами, визначена імуногістохімічна характеристика та критерії прогнозу неінвазивного уротеліального раку сечового міхура.

В розділі 5 викладена інформація про «Обговорення отриманих результатів». Тут виконаний узагальнений аналіз виявлених закономірностей, детально описані особливості кожної групи досліджуваного матеріалу уротеліального раку сечового міхура, що виділяє автор.

У кожному розділі отримані результати систематизовані, проаналізовані, статистично оброблені. Складені таблиці і запропоновані ілюстрації наочно демонструють виявлені закономірності і встановлені імуногістохімічні відмінності при неінвазивному уротеліальному раку сечового міхура. Наприкінці кожного розділу автор наводить резюме і надає список праць, де було оприлюднено отримані дані.

VII. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті. За темою дисертаційної роботи опубліковано 7 наукових праць у наукових фахових виданнях України (у тому числі 2 – без співавторів та 1 – в міжнародних журналах); 3 тези в матеріалах наукових конференцій. Опубліковані наукові праці містять повний обсяг матеріалу, який викладений у

дисертації.

У публікаціях відображено всі основні положення дисертаційної роботи. Матеріали дисертаційної роботи Титова Є.В. пройшли апробацію на конференціях та форумах державного рівня.

VIII. Ідентичність змісту автореферату й основних положень дисертації. Автореферат дисертації за змістом і формою відповідає вимогам МОН України і містить усі основні положення дисертації.

IX. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці. Результати рецензованої роботи потребують широкого впровадження як у навчально-педагогічний процес, так і в практику лікувально-профілактичних закладів та сучасну медицину з метою оптимізації лікувально-профілактичних заходів в онкологічній практиці, які покращать стан здоров'я онкохворих та попередять можливе прогресування злякисного процесу у сечовому міхурі. Запропоновану імуногістохімічну панель визначення прогнозування можливого рецидивування та поширення неінвазивного уротеліального раку сечового міхура можна використовувати в практичній роботі онкохірургів та урологів для визначення тактики подальшого спостереження за такими хворими.

Одержані результати за умов досліджуваної патології рекомендовано брати за основу лікарям-патологоанатомам у своїй практичній діяльності для об'єктивізації і поліпшення діагностики неінвазивного уротеліального раку сечового міхура.

X. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації. Суттєвих зауважень щодо оформлення та змісту дисертації та автореферату немає. Разом із загальною позитивною оцінкою дисертаційної роботи необхідно вказати на окремі її непринципові недоліки:

1. В тексті дисертації та авторефераті зустрічаються окремі термінологічні неточності, граматичні та технічні помилки. Деякі речення потребують стилістичної правки.

2. Через перенасичення окремих таблиць цифровими даними, вони важко

інформативних критеріїв прогнозу перебігу цієї недуги, які мають суттєве значення для патологічної анатомії.

За актуальністю, сучасним методичним рівнем виконання, обсягом проведеного дослідження, глибиною аналізу, новизною одержаних результатів, обґрунтованістю і достовірністю висновків та положень, достатнім обсягом публікацій дисертація Титова Євгена Вячеславовича на тему: «Патогістологічні та імуногістохімічні критерії прогнозу перебігу неінвазивного уротеліального раку сечового міхура» повністю відповідає пункту 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України від 19.08.2015 № 656, від 30.12.2015 № 1159, від 27.07.2016 № 567) стосовно дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Офіційний опонент,

Завідувач кафедри патологічної анатомії

Медичного інституту

Сумського державного університету

доктор медичних наук, професор

А.М. Романюк

