

## ВІДГУК

офіційного опонента, заслуженого діяча науки і техніки України, доктора медичних наук, професора, професора кафедри патологічної анатомії і судової медицини ДЗ «Дніпропетровська медична академія» МОЗ України Шпоньки Ігоря Станіславовича на дисертаційну роботу Титова Євгена Вячеславовича «Патогістологічні та імуногістохімічні критерії прогнозу перебігу неінвазивного уротеліального раку сечового міхура (клініко-морфологічне дослідження)», подану до захисту в спеціалізовану вчену раду Д 64.600.03 при Харківському національному медичному університеті на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія

### **Актуальність теми дисертації**

Рак сечового міхура має велику вагу в онкологічній захворюваності і смертності з небезпечними висхідними тенденціями основних статистичних показників, які забезпечені як підвищенням тривалості життя, так і забрудненням навколишнього середовища мутагенними хімічними речовинами та іонізуючим опромінюванням.

За наявності великої кількості розроблених методик терапевтичних і хірургічних втручань при уротеліальному раку сечового міхура, великою проблемою залишається їхній вибір для конкретного пацієнта. Точність побудованих номограми та моделей для прогнозування наслідків уротеліального раку сечового міхура залишається неоптимальною. Отже, необхідне виявлення нових характеристик для підвищення результативності прогнозу.

Упродовж десятиріч патологи намагаються створити класифікацію неінвазивного раку сечового міхура з папілярним патерном росту, що переважає при первинній діагностиці раку цієї локалізації, базуючись на цитологічних і морфологічних критеріях, щоби досягти відтворюваності



результатів при перегляді, як тим же спеціалістом-патологом, так і іншими, а також удосконалити кореляцію патологоанатомічного висновку з клінічними наслідками пухлинного росту. Наряду з клініко-морфологічними ознаками певним прогностичним потенціалом володіють імуногістохімічні показники. Насамперед, експерти звертають увагу на індекси експресії Ki-67 та p53 в комплексі або поодиночі. Крім того, широко відомими є взаємозв'язок характеру експресії CK20 в епітеліальних пластах уротеліального раку та ймовірності рецидиву. Тим не менш, онкогенетично-важливими з точки зору епітеліально-мезенхімальної трансформації та супутніх процесів є також цілий ряд імуногістохімічних маркерів, цінність застосування яких для уточнення прогнозу неінвазивного раку сечового міхура в клініці недоведена або потребує уточнення.

Отже, дослідження суттєвих для онкогенезу клінічних, гістологічних, імуногістохімічних властивостей уротеліального раку сечового міхура може покращити точність патоморфологічної діагностики та прогнозування перебігу, що є однією з задач патологічної анатомії, урології, онкології. У зв'язку з цим, кандидатська дисертаційна робота здобувача Титова Є.В. **«Патогістологічні та імуногістохімічні критерії прогнозу перебігу неінвазивного уротеліального раку сечового міхура (клініко-морфологічне дослідження)»**, яка присвячена саме такому дослідженню, є актуальною та своєчасною.

### **Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами**

Дисертація виконана відповідно до плану наукових досліджень кафедри патологічної анатомії Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України (ХМАПО) та є фрагментом науково-дослідної роботи «Патогістологічна та імуногістохімічна діагностика та прогноз перебігу злоякісних пухлин різної локалізації з урахуванням їх біологічних властивостей та клінічного перебігу» (№ державної реєстрації 0117U000594,



2017–2021 рр.), у якій дисертант є співвиконавцем, який досліджував прогностичні критерії неінвазивного уротеліального раку.

### **Новизна дослідження та одержаних результатів**

Під час виконання дисертаційної роботи були отримані принципово нові дані щодо патоморфологічних особливостей пухлинної тканини неінвазивного раку сечового міхура. Отримані результати підкріплюють теоретичні основи онкогенезу, основних характеристик непластичної тканини. Уперше за допомогою комплексу морфологічних та імуногістохімічних методів були визначені основні параметри епітеліально-мезенхімальної трансформації, її стадій, асоційованої інфільтрації підлеглої стромы імунокомпетентними клітинами.

Дисертантом уперше проведений детальний епідеміологічний аналіз структури захворюваності на рак сечового міхура та його рецидивів за даними п'ятирічних спостережень у великому профільному хірургічному центрі.

На основі визначених клініко-морфологічних та імуногістохімічних властивостей уротеліального раку без рецидивів, з рецидивами без прогресування та рецидивами з прогресуванням дисертант запропонував новий алгоритм для патоморфологічного прогнозу перебігу вперше діагностованого неінвазивного папілярного уротеліального раку.

### **Теоретичне значення результатів дослідження**

Автором були отримані дані, які поглиблюють та доповнюють теоретичні знання щодо патоморфологічних особливостей та онтогенезу неінвазивного папілярного уротеліального раку сечового міхура, а саме епітеліально-мезенхімальної трансформації атипичних клітин та запальної відповіді підлеглої стромы, а також взаємозв'язок між ними. Отримані результати висвітлюють нові уявлення щодо прогностичної значущості стадійності процесів епітеліально-мезенхімальної трансформації у неінвазивному уротеліальному раку.



### **Практичне значення результатів дослідження**

Дисертаційне дослідження Титова Є.В. має вагомим практичне значення для прогнозування перебігу вперше діагностованого неінвазивного уротеліального раку: встановлені або підтверджені клініко-морфологічні та імуногістохімічні ознаки, які корелюють з ймовірністю рецидиву та рецидиву з прогресуванням. Основним прикладним результатом роботи є наведена автором оптимізована розширена панель імуногістохімічних маркерів, рекомендованих в якості прогностичних при неінвазивному папілярному раку сечового міхура та рекомендації щодо інтерпретації результатів дослідження експресії маркерів.

### **Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Результати дисертаційної роботи базуються на значній кількості клінічного матеріалу. Усі етапи дослідження були проведені з дотриманням міжнародних вимог біоетики та відповідно до законодавства України. Для основного етапу морфологічної роботи були використані 106 зразків неінвазивного уротеліального раку сечового міхура, з яких склалися 3 групи дослідження: 46 зразків неінвазивного уротеліального раку сечового міхура без рецидивів, 46 – з рецидивами без прогресування, 14 - з рецидивами та прогресуванням. Дослідження було проведене з використанням комплексу сучасних та достатніх за інформативністю гістологічних, імуногістохімічних, морфометричних, методів дослідження. Статистичний аналіз отриманих результатів був забезпечений застосуванням адекватних та достатніх за об'ємом статистичних критеріїв, що обумовлює вірогідність висвітлених в дисертації положень та висновків.

Дисертаційна робота Титова Євгена Вячеславовича виконана на високому методичному рівні та повністю відповідає дизайну дослідження. Усі кількісні результати дослідження та патоморфологічні особливості



неопластичної тканини представлені в рисунках та таблицях, що полегшує сприйняття матеріалу, ілюструє та доповнює текст дисертації.

Висновки та практичні рекомендації дисертаційної роботи відповідають її завданням, є лапідарними та достатніми за об'ємом, базуються на результатах, що викладені в дисертаційній роботі.

### **Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті**

Основні положення дисертаційної роботи Титова Є.В. опубліковані в 10 наукових роботах, з них 6 статей опубліковані у вітчизняних фахових періодичних виданнях та одна – у науковому журналі Польщі; а також 3 тез науково-практичних конференцій. Представлені у публікаціях дані цілком відображають зміст кандидатської дисертації.

Отримані дані оприлюднені та обговорені на науково-практичній конференції «Пріоритети розвитку медичних наук у XXI столітті» (Одеса, 15–16 березня 2019 р.), науково-практичній конференції «Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині» (Запоріжжя, 11–12 квітня 2019 р.), науково-практичній конференції «Урологія, андрологія, нефрологія-досягнення, проблеми, шляхи вирішення» (Харків, 30 травня 2019 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні і перспективні напрямки клінічної онкології» (Харків, 18 жовтня 2019 р.).

В авторефераті лаконічно викладені матеріали кандидатської дисертації, її основні положення, висновки і практичні рекомендації. Автореферат відображає головні положення дисертації та всебічно висвітлює зміст останньої.

### **Структура і зміст дисертації**

Дисертаційна робота Титова Євгена Вячеславовича викладена державною мовою та складається з 220-и сторінок друкованого тексту (з яких



136 сторінок – основний текст). Дисертація оформлена відповідно до «Основних вимог до дисертацій та авторефератів дисертацій» ДАК України та складається з анотацій, змісту, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, результатів власних досліджень (2 розділи), аналізу і обговорення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Робота містить 59 рисунків та 60 таблиць.

**Анотації** викладені українською та англійською мовами на 16 сторінках. У стислій формі описані основні результати дослідження з особливим акцентом на науковій новизні та практичному значенні, наведений список публікацій здобувача за темою дисертації.

У **вступі** висвітлюється актуальність, зв'язок роботи з науковими програмами, мета і завдання відповідно до предмета та об'єкта дослідження, перераховані використані методи досліджень, представлена наукова новизна отриманих результатів, практичне значення отриманих результатів, особистий внесок здобувача, апробація матеріалів дисертації, відомості щодо публікацій та описана структура і обсяг дисертації.

**Огляд літератури** глибоко розкриває епідеміологічні, клініко-морфологічні особливості уротеліального раку сечового міхура, сучасний погляд на його класифікацію і діагностику. Особливу увагу автор звертає на відомості щодо імуногістохімічних властивостей уротеліального раку, описує літературні дані щодо експресії широкого спектру маркерів з акцентом на доведених та потенційних маркерах епітеліально-мезенхімальної трансформації.

**Другий розділ** «Матеріали і методи дослідження» присвячений детальному опису проведеного дослідження. Автор розкриває дизайн дослідження, принципи розподілу груп пацієнтів, описує усі застосовані методи дослідження та їхні модифікації, зазначає перелік використаних реактивів та обладнання.

У **третьому розділі** автор наводить клініко-морфологічну



характеристику неінвазивного уротеліального раку сечового міхура, наводить структуру патології на основі аналізу архіву великого спеціалізованого центру, встановлює кореляції між клініко-морфологічними параметрами і ризиком рецидиву. Велика частина цього розділу присвячена оцінюванню ризику рецидивів за шкалою EORTC (2006 р.).

**Четвертий розділ** дисертаційної роботи «Імуногістохімічна характеристика та критерії прогнозу неінвазивного уротеліального раку сечового міхура» присвячений результатам імуногістохімічного дослідження неінвазивного папілярного уротеліального раку сечового міхура. Автор висвітлює основні результати проведеного патоморфологічного дослідження, наводить результати морфометричного аналізу та особливостей патернів експресії імуногістохімічних маркерів у стромі та паренхімі уротеліального раку, доводить статистичну значущість критеріїв прогнозу.

У **п'ятому розділі** автором проведений всебічний аналіз отриманих результатів власних досліджень, порівняння їх з результатами інших авторів. У лаконічній формі та у вигляді дискусії дисертант пояснює та описує встановлені закономірності та особливості онкогенезу неінвазивного раку сечового міхура

Робота містить шість **висновків**, що логічно пов'язані та базуються на висвітлених в дисертаційній роботі результатах, узагальнюють встановлені закономірності, повністю розкривають мету та завдання дослідження.

Дисертант сформулював чотири **практичні рекомендації**, які мають на меті покращити якість морфологічної діагностики та оцінюванню ризику рецидивів вперше діагностованого неінвазивного папілярного уротеліального раку сечового міхура.

У **списку використаної літератури** переважають праці за останні 5 років та присутні фундаментальні літературні джерела. Бібліографічний показчик включає 253 найменування, що дало змогу систематично вивчити стан зазначеної проблеми та порівняти результати з закордонними науковими колективами.



Обсяг списку використаних джерел, додатків та ілюстративного матеріалу сукупно складає 93 сторінки. В **ДОДАТКУ А** наведений список публікацій здобувача та дані щодо апробації результатів дисертації. **ДОДАТОК Б** включає 7 актів впровадження результатів дослідження у навчальний процес профільних кафедр вищих закладів медичної освіти та клініко-діагностичну роботу патологоанатомічних відділень та патологоанатомічної лабораторії Національного інституту раку.

### **Недоліки дисертації та автореферату щодо їхнього змісту і оформлення**

Після ознайомлення з дисертаційною роботою принципових недоліків та зауважень щодо стилю та оформлення дисертації та автореферату немає. Наукова праця гарно скомпонована, викладена літературною мовою та побудована логічно й послідовно. Однак варто зазначити низку недоліків та побажань, зокрема:

- 1) Правила оформлення літератури допускають упорядкування або за алфавітом, або за згадкою в тексті дисертації, а в дисертації частина кирилических публікацій (які належать автору) розміщена в кінці списку, а не разом з іншими кирилическими;
- 2) Серед безлічі якісних рисунків виділяється Рис. 3.13 (стор. 80) з ненатуральною передачею кольорів;
- 3) Назви таблиць не містять наприкінці вказівки, в якому вигляді подані статистичні дані (n, p), що утруднює їхню інтерпретацію.

Також, в тексті роботи зустрічаються поодинокі технічні та граматичні помилки (наприклад, “дорівнює офіційними статистичними даними” на стор. 4). Загалом дані зауваження та побажання не впливають на загальний науковий рівень дисертації та ніяк не зменшують її теоретичне та практичне значення.

У порядку дискусії хотілось би почути відповіді на наступні питання:

- 1) Ви вказуєте в роботі, що були використані виключно моноклональні



антитіла. Чи був вибір саме цих антитіл цілеспрямованим (моноклональним\поліклональним, конкретні клони)? Які відмінності мають моноклональні і поліклональні антитіла з точки зору наукових досліджень і практичного використання?

- 2) Трансформуючий фактор росту бета є відомим індуктором епітеліально-мезенхімальної трансформації, що знайшло своє підтвердження в результатах Вашої роботи. Однак, ви показали відсутність статистично значущого прогностичного значення цього маркера. Як Ви можете пояснити таку суперечність?
- 3) Ви рекомендували для практичного використання в прогнозуванні уротеліального раку досить велику панель імуногістохімічних маркерів (11 маркерів), але на практиці для визначення прогнозу доводиться обирати найбільш цінні. Чи можете Ви вказати головні (1-4) і другорядні маркери (патогенетично споріднені, але з меншою прогностичною значущістю)?

### **Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці**

Отримані дисертантом результати та сформульовані на їхній основі висновки й практичні рекомендації представляють науково-практичний інтерес, поглиблюють теоретичні знання щодо морфологічних та імуногістохімічних особливостей уротеліального раку сечового міхура та їхній зв'язок з процесами епітеліально-мезенхімальної трансформації, що може бути використане у підготовці матеріалів лекційних та практичних занять викладачами закладів вищої медичної та післядипломної освіти, при написанні монографій та підручників. Представлена робота має неабияке практичне значення та може використовуватися лікарями-патологоанатомами у їхній практичній діяльності для підвищення якості патоморфологічної діагностики та прогнозування перебігу уротеліального раку сечового міхура.

Запропоновані дисертантом практичні рекомендації та алгоритми



можуть бути впроваджені у практичну діяльність патологоанатомічних відділень, бюро та науково-дослідних лабораторій НДІ. З позитивним ефектом результати дисертаційної роботи були проваджені в клініко-діагностичну роботу Харківського обласного клінічного центру урології і нефрології ім. В. І. Шаповала (ХОКЦУН), патоморфологічної лабораторії Національного інституту раку (м. Київ), патологоанатомічного відділення Харківської обласної клінічної лікарні.

Висвітлені у дисертаційній роботі та опублікованих працях нові теоретичні положення вже впроваджені у матеріали лекцій та практичних занять при підготовці студентів та лікарів-інтернів на кафедрах клінічної та загальної патології Харківського національного університету ім. В. Н. Каразіна (ХНУ), кафедри патологічної анатомії з секційним курсом Української медичної стоматологічної академії (м. Полтава), кафедр патологічної анатомії Харківського національного медичного університету та Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.

### **Відповідність дисертації встановленим вимогам**

Дисертаційна робота Титова Євгена Вячеславовича **«Патогістологічні та імуногістохімічні критерії прогнозу перебігу неінвазивного уротеліального раку сечового міхура (клініко-морфологічне дослідження)»**, поданої до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.03 в Харківському національному медичному університеті на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія, є самостійною завершеною науковою роботою, яка містить нові науково обґрунтовані результати, що у сукупності розв'язують конкретну наукову задачу з диференціальної діагностики та прогнозування перебігу неінвазивного уротеліального раку сечового міхура на основі комплексного патоморфологічного дослідження паренхіми та стромы пухлини з особливою увагою до морфологічних ознак епітеліально-мезенхімальної трансформації, яка має суттєве значення для патологічної анатомії.



За актуальністю, новизною отриманих результатів дослідження, їх практичним значенням, об'ємом досліджень, обґрунтованістю наукових положень, висновків та практичних рекомендацій, їх вірогідністю та повнотою викладу в опублікованих працях, рівнем методичного вирішення поставлених завдань дисертаційна робота Титова Євгена Вячеславовича відповідає вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», 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), щодо 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 за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія.

*перший проректор, професор кафедри  
патологічної анатомії і судової медицини  
Державного закладу «Дніпропетровська  
медична академія МОЗ України»*

*доктор медичних наук, професор,  
заслужений діяч науки і техніки України*

*I.C. Шпонька*



*[Handwritten signature]*