

## **ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА**

доктора медичних наук, професора, заслуженого діяча науки і техніки України

Шпоньки Ігоря Станіславовича, першого проректора,

професора кафедри патологічної анатомії і судової медицини

Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства

охорони здоров'я України»

на дисертаційну роботу Ткаченка Павла Володимировича «Морфологічна

характеристика строми раку передміхурової залози та її діагностичне та

прогностичне значення», представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду

Д 64.600.03 в Харківському національному медичному університеті на здобуття

наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю

14.03.02 – патологічна анатомія.

### **Актуальність обраної теми дисертації**

Рак передміхурової залози є одним з найчастіших солідних злоякісних новоутворень у чоловіків (друге місце в Україні) з тенденцією до збільшення як абсолютної кількості вперше виявлених випадків, так і частки в онкологічній патології. Вирішення питань, пов'язаних з своєчасною точною діагностикою і прогнозуванням перебігу неопластичних процесів передміхурової залози, буде мати значне соціальне, економічне та психологічне значення для хворих та суспільства.

Використання концентрації простат-специфічного антигену у крові дозволяє раніше на 10-20 років діагностувати злоякісний характер об'ємного процесу у передміхуровій залозі. Однак, суцільне впровадження біохімічного скринінгу, широке застосування модернізованих візуалізуючих технологій привело до виявлення карцином, які ще не набули здатність до метастазування і глибокої інвазії, тому практична патоморфологія потребує критеріїв для

диференційної діагностики доброякісних, умовно доброякісних та злоякісних форм пухлинного росту.

Роль запалення у виникненні і онкогенезі злоякісних новоутворень підкреслена внесенням індукованого пухлиною запалення у список характеристик, які дозволяють розвиток неоплазій відповідно до оновленої класичної роботи Ганагана та Вейберга (2013). Також перспективним напрямом є вивчення проявів епітеліально-мезенхімальної трансформації, яку вважають відповідальною за розвиток інвазивних, метастатичних та антиапоптичних здатностей епітеліальних неопластично змінених клітин, а також разом із запаленням впливає на стромальний компонент пухлини, особливості якого також потребують подальшого вивчення, зважаючи на малу кількість епітеліального компоненту у частині біопсій передміхурової залози.

Дослідження суттєвих для онкогенезу клінічних, гістологічних, імуногістохімічних властивостей об'ємно-неопластичних процесів передміхурової залози 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 Ткаченка П.В. **«Морфологічна характеристика строми раку передміхурової залози та її діагностичне та прогностичне значення»**, яка присвячена саме такому дослідженню, є актуальною та своєчасною.

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

Представлена робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри патологічної анатомії Харківської медичної академії післядипломної освіти «Патогістологічна та імуногістохімічна діагностика та прогноз перебігу злоякісних пухлин різної локалізації з урахуванням їх біологічних властивостей та клінічного перебігу», 2017-2019 рр. (№ держреєстрації 0117U000594), в яких дисертант є співвиконавцем. Також робота виконувалась в рамках науково-дослідної роботи «Нанотехнології у хіміотерапії злоякісних пухлин у дорослих

та дітей», 2013-2015 рр. (№ держреєстрації 0113U000972).

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

У дисертаційній роботі представлено результати комплексного дослідження ряду морфологічних ознак раку передміхурової залози, простатичної інтраепітеліальної гіперплазії, нодулярної гіперплазії, що дозволило вперше надати детальну оцінку стромального компонента, його диференційно-діагностичного значення, ролі в онкогенезі, формуванні агресивного фенотипу та прогнозі перебігу раку передміхурової залози.

У роботі набули подальший розвиток наукові дані про морфологічну верифікацію доброякісної патології та раку передміхурової залози, диференційно-діагностичне значення клініко-морфологічних та молекулярно-біологічних критеріїв паренхіматозного і стромального компонентів. Розширено уявлення проепітеліально-мезенхімальну трансформацію на підставі імуногістохімічного дослідження експресії епітелієм цитокератину-8/18, віментину, Е-кадгерину, TGF- $\beta$ , завдяки чому визначено роль стромального компонента у процесах епітеліально-мезенхімальної трансформації і прогностичне значення останньої. Продовжено аналіз і здобуті нові дані щодо ролі десмоплазії, ангіогенезу, стромальної експресії рецепторів андрогену, експресії віментину, макрофагальної інфільтрації в онкогенезі та агресивній біологічній поведінці раку передміхурової залози.

### **Теоретичне значення результатів дослідження**

Уточнені дані щодо імуноморфологічних властивостей досліджених пухлин доповнюють уявлення про патогенез та морфогенез неопластичних процесів передміхурової залози, а тому мають теоретичне значення для обґрунтування застосування нових підходів в діагностиці, прогнозуванні перебігу та індивідуалізації лікування онкохворих. Патогенетично важливі молекулярні властивості можуть бути основою для нових класифікацій та субкласифікацій.

### **Практичне значення результатів дослідження**

Дисертант обґрунтував необхідність при рутинному морфологічному дослідженні новоутворень передміхурової залози, крім оцінювання пухлини за системою Глісона, ураховувати ступінь реактивного фіброзу та ознак епітеліально-мезенхімальної трансформації. Автором доведено і рекомендовано для практичного використання у патоморфологічних підрозділах появу експресії віментину в якості оптимального показника наявності епітеліально-мезенхімальної трансформації клітин раку передміхурової залози з відповідними висновками щодо прогнозу перебігу неопластичного процесу. Також цінними морфологічними маркерами, на основі статистичних досліджень, було визначено Ki-67, віментин, маркери ангіогенезу і гістіоцитарної інфільтрації (CD68). Також підтверджена цінність дослідження експресії p63 та високомолекулярного цитокератину HMW для диференційної діагностики доброякісної патології і раку передміхурової залози.

Наведені рекомендації забезпечують верифікацію діагнозу, сприяють точнішому прогнозу перебігу захворювання, забезпечуючи адекватну та більш індивідуалізовану терапію.

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

Обґрунтованість наукових положень, висновків та рекомендацій і достовірність отриманих результатів дисертації Ткаченка П.В. «Морфологічна характеристика строми раку передміхурової залози та її діагностичне та прогностичне значення» базується на наступному.

По-перше, дослідження виконане на достатній кількості матеріалу (162 зразка) для отримання достовірних результатів, що підтверджено статистичним методом.

По-друге, в роботі застосовані адекватні та сучасні методи дослідження, а саме гістологічний, імуногістохімічний, морфометричний, а також

статистичний для обробки отриманих даних, із відповідними методиками оцінювання отриманих результатів.

По-третє, всі зроблені висновки та ствердження щодо корисності використання в патологоанатомічній практиці особливостей десмопластичної реакції, запального інфільтрату, епітеліально-мезенхімальної трансформації раку передміхурової залози базуються на даних статистичної обробки отриманих результатів.

Вищенаведене вказує на обґрунтованість та достовірність одержаних результатів, наукових положень, висновків та практичних рекомендацій, які виходять із основних положень та поставлених завдань дисертаційного дослідження.

#### **Повнота викладу матеріалу дисертації в опублікованих працях і авторефераті**

Основні положення дисертаційної роботи опубліковані у 7 наукових роботах, з них три статті у вітчизняних фахових періодичних виданнях та три – опубліковано у наукових журналах країн ЄС; а також 1 тези науково-практичної конференції. Представлені у публікаціях дані цілком відображають зміст кандидатської дисертації.

Отримані дані оприлюднені та обговорені на науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 100-річчю Дніпропетровської (Катеринославської) школи морфологів «Теорія та практика сучасної морфології» (Дніпро, 5–7 жовтня 2016 р.) науково-практичній конференції «Актуальні проблеми сучасної патологічної анатомії» (Київ, 26–27 квітня 2017 р.), IV науково-практичній конференції з міжнародною участю «Природничі читання» (Чернівці, 18–21 травня 2017 р.).

В авторефераті лапідарно викладені матеріали кандидатської дисертації, її основні положення, висновки і практичні рекомендації. Автореферат співпадає з головними положеннями дисертації та всебічно висвітлює її зміст.

### **Структура і зміст дисертації.**

Дисертація Ткаченка П.В. викладена на 189 сторінках друкованого тексту, включає анотації, вступ, огляд літератури, опис матеріалів і методів, 2 розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список літератури та додатки. Роботу ілюстровано 24 таблицями та 57 рисунками. Список використаної літератури містить 188 найменування друкованих та електронних джерел (10 – кирилицею, 178 – латиницею), більшість з яких опубліковані за останні 5 років.

**Анотації** оформлена українською та англійською мовами, містить основні положення дисертації з акцентом на науковій новизні та практичній значимості, а також перелік ключових слів; наведено список публікацій здобувача за темою дисертації.

У **вступі**, який містить всі необхідні розділи, дисертант обґрунтовує актуальність обраної теми, відображає зв'язок із науковими програмами та наукову новизну. Чітко сформульовані мета і завдання дослідження. Представлені теоретичне, практичне значення, інформація щодо апробації результатів дисертаційного дослідження.

У **першому розділі** відображено аналіз останніх літературних вітчизняних та зарубіжних джерел за тематикою проведеного дослідження. Дисертант впорався з аналізом великого обсягу інформації щодо епідеміологічних даних, стану та перспективах патоморфологічної діагностики, прогнозування перебігу раку передміхурової залози; особливий акцент зроблено на змінах мікрооточення неопластично трансформованих клітин та епітеліально-мезенхімальної трансформації, що дозволило виявити раніше малодосліджені аспекти, які мають теоретичне та практичне значення. Автор демонструє вміння критично аналізувати та узагальнювати літературні дані.

**Другий розділ** «МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ» надає детальну інформацію щодо кількісних і якісних параметрів досліджених випадків та засади формування груп за критеріями. Описано комплекс методів, які були використані в даній роботі (клінічний, гістологічний,

імуногістохімічний, морфометричний та статистичний) та критерії їх оцінювання. В цілому, кількість та якість спостережень, використані методи дослідження відповідають меті, завданням дослідження, сучасним методичним стандартам та є достатніми для отримання вірогідних висновків.

Опис власних досліджень та їх результати представлено у двох розділах дисертації (третій та четвертий), що документовані кольоровими мікрофотографіями та інформативними таблицями. Отримані дані проаналізовані статистично, на підставі цього сформовані результати лаконічні та подані у логічній послідовності.

**Третій розділ** власних досліджень «КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НГПЗ, ПІН І РПЗ» відображає дані щодо структури хірургічної патології передміхурової залози у Харківському регіоні, біохімічних змін (рівень ПСА), суми Глісона, груп ризику. Також наведено результати частин імуноморфологічних досліджень, було встановлено, що при застосуванні маркеру проліферативної активності Ki-67 потрібно враховувати відсутність або слабку його експресію в при сумі Глісона  $\leq 6$ . Відображено результати імуногістохімічного дослідження на маркери базальних клітин, відмічено їх високу інформативність для визначення злоякісного росту.

**Четвертий розділ** власних досліджень «МОЛЕКУЛЯРНО-БІОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ РПЗ» присвячений аналізу імуноморфологічних властивостей за маркерами адгезії E-кадгерину, проміжних філаментів цитокератину 8/18 і віментину, фактора росту TGF- $\beta$ , рецепторів андрогенів.

Виявлено зворотну кореляційну залежність між експресією віментину і E-кадгерину, взаємозв'язок експресії TGF- $\beta$  з віментином і E-кадгерином, що свідчить про спільність молекулярно-біологічних проявів епітеліально-мезенхімальної трансформації і на залученість в цей процес TGF- $\beta$ .

У процесах туморо- і канцерогенезу бере участь ангиогенез, що знайшло своє підтвердження при дослідженні щільності мікросудин, їхньої площі і підвищенням стромальної експресії VEGF. Продемонстровано параболічну залежність вираженості десмоплазії і сумою Глісона з піком на рівні 7 (4+3).

Також було виявлено, що з досліджених клітин імуноклітинного інфільтрату (CD68+, CD20+, CD3+, CD4+, CD8+) лише макрофаги залучені до канцерогенезу та формування агресивного фенотипу РПЗ, що здійснюється через процеси неоваскуляризації, епітеліально-мезенхімальної трансформації та асоціюється з пухлинною прогресією.

**П'ятий розділ «АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ»** відображає обговорення отриманих результатів дослідження, порівняння власних даних з роботами інших дослідників. Даний розділ можна вважати достойним підсумком проведеного дослідження.

Усі шість **висновків** кандидатської дисертації обґрунтовані, базуються на отриманих результатах, логічно завершують дослідження та відповідають поставленій меті і завданням наукової роботи.

Дисертаційне дослідження завершують **практичні рекомендації**, в яких на підставі визначених статистично аргументованих зв'язків запропоновано сучасні алгоритми вирішення основних патоморфологічних питань у діагностиці раку передміхурової залози.

Перелік посилань оформлено відповідно до затверджених вимог МОН України. Додатки включають список опублікованих праць здобувача та відомості щодо апробації роботи.

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

Принципових зауважень щодо структури і змісту дисертації та автореферату не визначено. Наукова праця гарно скомпонована, викладена літературною мовою та побудована логічно й послідовно. Але в дисертації мають місце певні недоліки:

1) У списку літературних джерел допущено повтор 151 і 155 повністю збігаються.

2) Деякі наведені рисунки мають ненатуральні кольори та малоінформативні, особливо слід відзначити рисунки 3.15 і 4.20.



3) На мою думку, при аналізі рівня ПСА у крові варто було враховувати вік хворих.

4) Дуже цінним для практикуючих лікарів могло би бути порівняння суми Глісона в первинних біоптатах та відповідному операційному матеріалі.

В тексті роботи зустрічаються поодинокі технічні та граматичні помилки, русизми. Загалом зазначені зауваження не мають принципового значення та носять лише редакційний характер, тому не впливають на науковий рівень та практичну цінність дослідження.

Автореферат в стислій формі відображає зміст кандидатської дисертації, основні її наукові положення та висновки.

Для дискусійного обговорення результатів дисертаційної роботи хотів би поставити її автору запитання:

1) У Вашому дослідженні аналізувалися випадки за 2011-15 рр. Як Ви враховували останнє оновлення шкали Глісона, яке вийшло у 2014 році, щоб воно суттєво не вплинуло на основні результати і висновки?

2) При аналізі розподілу випадків РПЗ за сумою Глісона ви не вказуєте компоненти при показниках 6, 8, 9, 10. Якщо в випадку суми Глісона 10 варіантів немає (5+5), то 9 може складатися і 5+4, і 4+5, а 8 може бути 3+5 і 5+3. Чи спостерігали Ви такі випадки, чи були вони включені в дослідження, наскільки частими є такі варіанти за даними сучасної (за останні 2-3 роки) літератури?

3) Надайте та обґрунтуйте на основі вивченої Вами літератури та власного досвіду Ваше ставлення до одного з сучасних трендів уропатології: вважати рак передміхурової залози з сумою Глісона 6 (3+3) після простатектомії немалігнізованим прекурсором через появу численних публікацій про близькі до нуля показники рецидивів та смертності, асоційованої з раком передміхурової залози, особливо при застосуванні найсучасніших патологоанатомічних рекомендацій щодо використання шкали Глісона.

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

Отримані дисертантом результати та сформульовані на їх основі висновки й практичні рекомендації представляють науково-практичний інтерес та можуть використовуватися у діагностичній роботі лікарів-патологоанатомів обласних патологоанатомічних бюро і патологоанатомічних відділень міських лікарень, у відділах патоморфології і патоморфологічних лабораторіях науково-дослідних інститутів.

Висновки комплексного дослідження гістологічної будови та імуногістохімічного фенотипу слід впровадити у педагогічний процес при викладанні учбового матеріалу на кафедрах патологічної анатомії, онкології, урології у вищих закладах освіти.

Результати дисертаційної роботи впроваджені з позитивним відгуком у практичну роботу Харківського обласного центру урології і нефрології ім. В.І. Шаповала, Інституту медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України, патоморфологічної лабораторії Національного інституту раку. Нові теоретичні і практичні положення дисертації успішно використовуються в навчальному процесі на кафедрі патологічної анатомії Харківської академії післядипломної освіти МОЗ України, кафедрі патологічної анатомії з секційним курсом Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава, кафедрі загальної і клінічної патології ХНУ ім. В.Н. Каразіна, кафедрі патологічної анатомії Харківського національного медичного університету, кафедрі патологічної анатомії, судової медицини та права Вінницького національного медичного університету.

### **Відповідність дисертації встановленим вимогам**

Дисертація Ткаченка Павла Володимировича **«Морфологічна характеристика стромы раку передміхурової залози та її діагностичне та прогностичне значення»**, що представлена до офіційного захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.02 –

патологічна анатомія, є завершеним самостійно виконаним дослідженням, результати якого є новими й науково обґрунтованими та у своїй сукупності вирішують актуальну науково-практичну задачу патологічної анатомії, а саме – диференціальна діагностика та прогнозування перебігу раку передміхурової залози на основі комплексного патоморфологічного дослідження паренхіми та строми пухлини.

За актуальністю, сучасним методичним рівнем виконання, новизною і практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю наукових положень, висновків і рекомендацій, їх достовірністю і повнотою викладу в опублікованих працях дисертаційна робота Ткаченка П.В. **«Морфологічна характеристика строми раку передміхурової залози та її діагностичне та прогностичне значення»** повністю відповідає пункту 11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567 (зі змінами) 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.

*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*

*І.С. Шпонька*

Підпис проф. Шпоньки І.С.

**ЗАСВІДЧУЮ**  
ДЗ «ДНІПРОПЕТРОВСЬКА МЕДИЧНА  
АКАДЕМІЯ МОЗ УКРАЇНИ»  
14.09.2018 р.

*Генеральний секретар,  
д.мед.н., доктор Овчарук Н.Н.*