ВІДГУК
офіційного опонента
доктора медичних наук Державної установи
«Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова Національної академії медичних наук України
САКАЛО АНАТОЛІЯ ВАЛЕРІЙОВИЧА
на дисертаційну роботу
ТИМОШЕНКА АНДРІЯ ВЯЧЕСЛАВОВИЧА
на тему
«ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ МЕТАСТАЗІВ У КІСТКИ СКЕЛЕТУ ПРИ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ»
подану на здобуття ступеня доктора філософії
з галузі знань 22 «Охорона здоров'я»,
зі спеціальності 222 «Медицина»

Актуальність роботи

Дисертаційна робота Тимошенка Андрія Вячеславовича присвячена актуальному питанню онкології - підвищенню ефективності лікування хворих на рак передміхурової залози (РПЗ) шляхом оцінки ризику прогресії пухлинного процесу та ранньої діагностики метастазів у кістки скелету. РПЗ є однією з найбільш розповсюджених форм онкологічних захворювань серед чоловіків у всьому світі, займаючи друге місце за захворюваністю та п'яте за смертністю від злоякісних новоутворень. В умовах, коли наявні клініко-інструментальні методи дозволяють діагностувати прогресування РПЗ лише на клінічній стадії, виникає нагальна потреба у пошуку нових молекулярно-біологічних маркерів для ранньої діагностики віддалених метастазів.

Поряд з цим, актуальність дослідження обумовлена високою частотою метаболічного синдрому (МС) у пацієнтів з РПЗ, який, як було показано в роботі, суттєво впливає на агресивність перебігу захворювання та розвиток кісткових метастазів. З огляду на світову динаміку поширення МС, його роль як фактора маніфестації пухлинного процесу потребує детального вивчення, що і було реалізовано у представленій роботі. Незважаючи на досягнення у вивченні метаболічних порушень, їх зв'язок з виникненням біохімічного рецидиву та розвитку кісткових метастазів залишається недостатньо з'ясованим. Враховуючи це, подальше дослідження метаболічних порушень та їхнього

зв’язку з онкогенезом має важливе значення для розробки нових підходів до прогнозування перебігу РПЗ та оптимізації лікування пацієнтів.

Таким чином, представлена дисертаційна робота є актуальним дослідженням, яке спрямоване на вирішення важливої проблеми сучасної онкології – ідентифікації комплексу клініко-патологічних та молекулярно-біологічних ознак РПЗ високого ризику прогресії для підвищення ефективності лікування та покращення якості життя хворих.

Зв’язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Дисертація виконувалась в рамках науково-дослідних робіт Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України «Роль маркерів ремоделювання кісткової тканини у формуванні ступеня злоякісності найбільш розповсюджених гормонозалежних новоутворень» (2019-2023 рр., державний реєстраційний №0118U005468), «Дослідження реактивного мікрооточення як фактора прогресії раку передміхурової залози» (номер державної реєстрації НДР: 0122U002081) та «Створення панелей пухлинно-асоційованих біомаркерів для ранньої діагностики та прогнозування перебігу раку передміхурової залози» (№ державної реєстрації 0122U001976).Таким чином, робота має чіткий зв’язок з поточними науковими програмами та планами, що підкреслює її актуальність та наукову значущість у контексті вирішення важливих завдань сучасної онкології.

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

Дисертаційна робота є закінченим науковим дослідженням, яке виконано на високому методичному рівні. Високий рівень обґрунтованості наукових положень та висновків сформульованих у дисертації, забезпечені професійним вирішенням автором низки наукових завдань, що сприяло реалізації поставленої мети дослідження та адекватністю структурно-логічної схеми дослідження визначеній меті: кожен наступний розділ чи підрозділ органічно пов’язаний з попереднім і доповнює його. Результати роботи чітко

характеризують молекулярно-біологічні ознаки, асоційовані зі ступенем злоякісності РПЗ. Автором проведено детальне обговорення положень дисертації з використанням сучасних літературних відомостей. Отже, наукові положення та висновки дисертаційної роботи є обґрунтованими. Дисертаційне дослідження Тимошенка А.В. «Підвищення ефективності ранньої діагностики метастазів у кістки скелету при раку передміхурової залози» отримало позитивну оцінку комісії з питань етики ІЕПОР ім.Р.Є.Кавецького НАН України (протокол № 3 від 05.03.2024 року).

Наукова новизна одержаних результатів

Наукова новизна одержаних результатів дисертаційного дослідження полягає в тому, що вперше було ідентифіковано клініко-патологічні та молекулярно-біологічні фактори, які обумовлюють ризик прогресії РПЗ у вигляді метастазів у кісткову тканину. Доведено важливість комплексного підходу до діагностики та моніторингу пацієнтів із РПЗ за наявності МС, який асоціюється з підвищеним ризиком віддаленого метастазування.

Вперше встановлено зв’язок порушень експресії пухлинно-асоційованих матрицелюлярних протеїнів остеопонтину (OPN) та остеонектину (ON), а також циркулюючих факторів їх регуляції (мікроРНК-29b та -181) зі ступенем розповсюдженності РПЗ та показниками безрецидивної виживаності хворих. Виявлений зв'язок показників експресії мікроРНК-29b та -181 з основними клініко-патологічними ознаками РПЗ за класифікацією TNM, а також з GG вказують є на їхню прогностичну значущість у контексті розвитку метастазів у хворих на РПЗ з МС.

Практичне значення одержаних результатів

Практичне значення одержаних результатів полягає у тому, що в результаті виконання дисертаційної роботи вперше ідентифіковано панелі пухлинно-асоційованих та циркулюючих біомаркерів, що можуть бути

використанні для планування індивідуалізованої тактики лікування хворих на РПЗ з урахуванням клініко-патологічних особливостей пухлинного процесу та наявності МС.

Розроблені теоретично-експериментальні результати впроваджені в клінічну практику низки медичних установ України, що підтверджено відповідними актами впровадження. Це дозволяє не лише підвищити точність прогнозування, але й оптимізувати персоніфіковане лікування хворих на РПЗ, що сприяє покращенню результатів терапії та якості життя пацієнтів.

Все наведене дає підстави вважати дану дисертаційну роботу важливим і своєчасним науковим дослідженням, результати якої мають не лише наукову новизну, але й перспективу до практичного застосування в онкологічній практиці.

Повнота викладу результатів роботи у наукових публікаціях

Результати дисертаційного дослідження успішно апробовано шляхом публікації у провідних наукових виданнях. Загалом, за матеріалами дисертації опубліковано 8 наукових праць, включно з 7 статтями, дві з яких у виданнях, що індексуються у Scopus (Experimental Oncology, 2023 – імпакт-фактор 1,5, та Neoplasma, 2022 – імпакт-фактор 2,97), а також одна теза доповіді на науковій конференції.

Особистий внесок здобувача

Дисертаційне дослідження було присвячене актуальній проблемі онкоурології – розробці нових стратегій ранньої діагностики кісткових метастазів при РПЗ з урахуванням впливу супутніх захворювань, зокрема МС.

Здобувач здійснив детальний аналіз сучасних літературних джерел, що дозволило виявити прогалини в розумінні патогенезу та прогресування РПЗ, а також оцінити ефективність існуючих методів діагностики та прогнозування пухлинного процесу. Дисертант повністю виконав індивідуальний план наукової роботи та індивідуальний навчальний план. Здобувач продемонстрував високий рівень набуття компетенцій, теоретичних знань,

умінь та навичок, опанував методологію наукової та педагогічної діяльності, що дало йому змогу отримати нові науково обґрунтовані теоретичні та практичні результати досліджень та вирішити конкретне наукове завдання з оптимізації ранньої діагностики кісткових метастазів у пацієнтів з РПЗ.

Авторські висновки розширюють сучасні уявлення про патогенез РПЗ та роль МС у прогресуванні захворювання. Отримані дані можуть бути використані для розробки нових алгоритмів діагностики та лікування пацієнтів з РПЗ, а також для створення нових програм скринінгу та профілактики.

Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертаційного дослідження були представлені та обговорені на: науково-практичній конференції «МОВЕМБЕР- 2020» (25 - 26 листопада 2020 р., м. Київ); науково-практичній конференції «МОВЕМБЕР 2021» (25 - 26 листопада 2021, м. Київ); науково- практичній конференції «Досягнення та перспективи розвитку онкології в Україні. Погляд молодих вчених» (4 лютого 2022 р., м. Київ); науково- практичній конференції «МОВЕМБЕР 2022» 24-25 листопада 2022, м. Київ); WayScience 2nd International Scientific and Practical Internet Conference «Актуальні клініко-морфологічні підходи до діагностики кісткових метастазів у пацієнтів на рак передміхурової залози» (4-5 травня 2023, онлайн); SIU Annual Meeting - 43nd Congress of the Société Internationale d'Urologie (11-14 Oct 2023 Istanbul, Turkey); науково-практичній конференції «MOVEMBER - 2023» (10-11 листопада 2023, Київ); Конгресі СОУУ-2024: «Досягнення і перспективи в лікуванні пухлин та захворювань сечостатевої системи»(19-20 квітня 2024, м. Київ).

Структура та загальна характеристика роботи

Дисертація структурована за класичною схемою наукового дослідження і складається з вступу, огляду літературних джерел, опису матеріалів та методів дослідження, розділу власних досліджень, аналізу отриманих даних, висновків та списку використаних джерел. Робота загальним обсягом 163 сторінки містить 33 ілюстрації та 23 таблиці, які наочно демонструють отримані результати

У «Вступі» дисертації детально обґрунтовано актуальність обраної теми дослідження, чітко сформульовано мету та конкретні наукові завдання. Крім того, у вступі висвітлено наукову новизну отриманих результатів, визначено їхнє практичне значення та продемонстровано особистий внесок автора у розвиток досліджуваної проблематики. Висвітлено також результати апробації отриманих результатів на наукових конференціях та у наукових публікаціях.

У розділі «Огляд літератури» дисертант детально висвітлив сучасні наукові підходи до проблеми ранньої діагностики та лікування РПЗ. Автор розглянув епідеміологічні аспекти захворюваності на РПЗ, підкреслюючи його поширеність серед чоловіків старшого віку та зростання кількості нових випадків у світі. Дисертант також акцентував увагу на ролі МС як одного з важливих факторів, що впливають на агресивність перебігу РПЗ.

У розділі також проаналізовано молекулярно-біологічні та епігенетичні механізми, що лежать в основі прогресії РПЗ і метастазування, зокрема, роль значення матрицелюлярних протеїнів (OPN і ON) та мікроРНК, що беруть участь у регуляції їх експресії. Окремо висвітлено вплив МС на порушення кісткової ремодуляції та утворення метастатичних ніш. Автор підкреслив значення ранньої діагностики та необхідність пошуку нових біомаркерів, що дозволять індивідуалізувати лікування пацієнтів і підвищити якість їхнього життя.

У розділі 2 «Матеріали та методи дослідження» дисертант детально описав підбір клінічного матеріалу, що включав 521 пацієнта з локально-розповсюдженим РПЗ, які перебували на лікуванні в Національному інституті раку. Пацієнти були розподілені на групи за ступенем ризику прогресії захворювання, проводилися різноманітні клініко-лабораторні обстеження, включаючи визначення МС, рівнів глюкози, ліпідного профілю, а також експресії мікроРНК та матрицелюлярних білків OPN і ON.

Дисертант також описав методи патогістологічного дослідження пухлинної тканини, зокрема імуногістохімічні методи, які використовувалися для оцінки експресії молекулярних маркерів, та зворотньо-транскрипційної ПЛР для визначення експресії мікроРНК. Статистичний аналіз даних включав

використання коефіцієнтів Пірсона та Спірмена для виявлення кореляційних зв'язків, а також метод Каплана-Мейєра для оцінки виживаності хворих, що дозволило отримати достовірні наукові результати.

У розділі 3 «Клініко-морфологічні особливості діагностики пацієнтів з раком передміхурової залози та розвитком кісткових метастазів при наявності та відсутності метаболічного синдрому» дисертант надає ґрунтовний аналіз впливу МС на особливості перебігу РПЗ та розвиток кісткових метастазів. Автор демонструє комплексний підхід до вивчення патофізіологічних механізмів, що зумовлюють агресивний перебіг РПЗ за наявності МС, з акцентом на порушення ліпідного обміну, гормональну дисрегуляцію та інсулінорезистентність.

Дисертант провів порівняльний аналіз клінічних даних у хворих на РПЗ з різним ступенем ризику прогресії захворювання та встановив, що МС суттєво впливає на частоту розвитку біохімічного рецидиву та кісткових метастазів. Отримані дані свідчать про те, що у пацієнтів з МС спостерігається значно вищий ризик розвитку агресивних форм РПЗ, що виявляється у зменшенні часу до розвитку кісткових метастазів та асоціюється з підвищеним рівнем основних клініко-лабораторних маркерів, таких як загальний ПСА, ЛФ, кальцій та гемоглобін.

Розділ також висвітлює результати аналізу клініко-лабораторних показників у пацієнтів з РПЗ залежно від наявності або відсутності МС, підкреслюючи важливість контролю за ліпідним обміном для прогнозування раннього розвитку кісткових метастазів та проведення превентивної терапії.

Дисертантом було підтверджено, що МС відіграє ключову роль у прогресії РПЗ, сприяючи агресивному перебігу захворювання та підвищенню метастатичного потенціалу клітин РПЗ. Дослідження підтвердили наявність зв'язку між МС та ранньою маніфестацією КМ, що може слугувати основою для подальших досліджень і розробки нових підходів до діагностики та лікування хворих на РПЗ.

Загалом, результати цього розділу свідчать про високий рівень наукової обґрунтованості та практичної значущості проведених досліджень, що відкривають нові перспективи у вивченні патогенезу РПЗ та розробці індивідуалізованих підходів до лікування пацієнтів з цією патологією.

Розділ 4 «Особливості експресії молекулярно-біологічних маркерів кісткових метастазів (остеопонтину та остеонектину) у хворих на рак передміхурової залози з наявністю метаболічного синдрому» присвячений вивченню впливу МС на експресію молекулярних маркерів остеопонтину (OPN) та остеонектину (ON) у тканині РПЗ та аналізу зв'язку цих показників із розвитком кісткових метастазів. За допомогою імуногістохімічного аналізу було встановлено, що рівень експресії OPN та ON у тканині РПЗ хворих з МС був статистично більшим порівняно з пацієнтами без МС, особливо у випадках наявності кісткових метастазів. Отримані дані свідчать про те, що МС може стимулювати порушення експресії OPN та ON, що, в свою чергу, сприяє процесам метастазування. Проведене дослідження дозволило зробити висновок, що підвищений рівень експресії пухлинно-асоційованих OPN та ON може слугувати прогностичним фактором розвитку кісткових метастазів у пацієнтів з РПЗ та МС. Таким чином, визначення рівня експресії цих білків може бути включено в алгоритм оцінки прогностичного ризику та індивідуалізації терапевтичних стратегій у цій категорії пацієнтів.

У розділі 5 дисертації «Роль епігенетичної ланки у промоції розвитку кісткових метастазів РПЗ при наявності чи відсутності МС» дисертант надав всебічне дослідження механізмів, що пов'язують МС з розвитком агресивних форм РПЗ та виникненням кісткових метастазів КМ. Основна увага була приділена ролі мікроРНК, зокрема мікроРНК-29b та мікроРНК-181a, у регуляції експресії матрицелюлярних генів та їх впливу на прогнозування прогресії РПЗ у пацієнтів з МС.

Дисертант ретельно проаналізував клініко-патологічні дані 83 хворих на РПЗ, демонструючи, що наявність МС асоціюється з підвищеною експресією мікроРНК-29b та зниженою експресією мікроРНК-181a. Це, у свою чергу, призводить до активації сигнальних шляхів, таких як PI3K/AKT та інших, що

сприяють розвитку метастатичної активності пухлини.

Особливий акцент у розділі було зроблено на аналізі зв'язку між рівнями експресії мікроРНК та ризиком прогресії РПЗ, зокрема у контексті GG та наявності МС. Отримані дисертантом результати свідчать про те, що мікроРНК-29b та мікроРНК-181a є перспективними маркерами для визначення агресивності РПЗ та прогнозування розвитку метастазів у кістки скелету. Дослідження демонструє наукову новизну та практичну значущість, що робить його важливим вкладом у розуміння епігенетичних механізмів, які лежать в основі прогресії РПЗ, і відкриває нові перспективи для індивідуалізованого підходу до лікування пацієнтів з цим захворюванням.

У розділі 6 дисертації «Економічна ефективність використання молекулярно-біологічних маркерів для прогнозування ризику прогресії раку передміхурової залози з наявним метаболічним синдромом» дисертант висвітлює актуальну проблему економічної ефективності застосування ідентифікованих панелей біомаркерів для ранньої діагностики та індивідуалізації лікування хворих на РПЗ, в тому числі за наявності МС. Дослідження показує, що впровадження сучасних методів молекулярної діагностики може значно знизити витрати на лікування та соціальні виплати, підвищуючи при цьому якість життя пацієнтів.

Дисертант детально аналізує вплив МС на прогресію РПЗ, наголошуючи, що наявність МС значно підвищує ризик розвитку агресивних форм захворювання та кісткових метастазів. Проведений аналіз показує, що використання молекулярно-біологічних маркерів, таких як OPN та ON, на етапі діагностики пухлинного процесу може забезпечити високоточний прогноз ризику виникнення метастатичного процесу та здійснити оптимізацію терапевтичної тактики, що в кінцевому підсумку знижує витрати на лікування та соціальне забезпечення пацієнтів.

Дослідження охоплює економічні аспекти лікування РПЗ, зокрема аналізує витрати на різні етапи терапії, починаючи від радикальної простатектомії та завершуючи системною терапією при розвитку метастазів. Дисертант наводить приклади витрат на лікування та соціальну допомогу

пацієнтам, що підкреслює економічний тягар цього захворювання для системи охорони здоров'я та державного бюджету.

Одним з ключових висновків дослідження є те, що рання діагностика та застосування молекулярно-біологічних маркерів у пацієнтів з РПЗ і МС можуть суттєво знизити загальні витрати на лікування та підвищити економічну ефективність медичних втручань.

Таким чином, дисертант успішно обґрунтував доцільність використання молекулярно-біологічних маркерів для ранньої діагностики та прогнозування прогресії РПЗ у пацієнтів з МС, що дозволяє підвищити як ефективність лікування, так і економічну стійкість системи охорони здоров'я.

У розділі 7 «Узагальнення та обговорення результатів дослідження» дисертант здійснив аналіз і систематизацію власних наукових результатів, беручи до уваги наявні літературні джерела. На підставі комплексного дослідження було виявлено значні кореляційні зв'язки між МС та агресивним перебігом РПЗ із розвитком кісткових метастазів. Дисертант аргументовано довів, що підвищений рівень експресії матрицелюлярних протеїнів (OPN та ON) та циркулюючих мікроРНК-29b і мікроРНК-181a є важливими прогностичними маркерами ризику прогресії РПЗ, особливо в умовах наявності МС. Висновки та положення, винесені на захист, є обґрунтованими, логічно випливають із отриманих результатів і відповідають поставленим цілям та завданням.

Відсутність (наявність) порушення академічної доброчесності

В ході проведення експертної оцінки дисертаційної роботи «Підвищення ефективності ранньої діагностики метастазів у кістки скелету при раку передміхурової залози» за допомогою програмного забезпечення для виявлення плагіату Strike Plagiarism було встановлено, що текст дисертації є оригінальним і не містить ознак академічного плагіату, фальсифікації або інших порушень наукової етики. Це свідчить про високий рівень наукової доброчесності автора та самостійне виконання дослідження. Посилання на джерела зроблено згідно вимог чинного законодавства про авторське право.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації

Необхідно звернути увагу на узгодженість термінології у тексті дисертації. Використання різних термінів для одного і того ж поняття може призвести до плутанини та ускладнити розуміння матеріалу. Виявлено певні розбіжності у форматуванні таблиць та рисунків, зокрема щодо підписів та нумерації. Рекомендується переглянути всі таблиці та рисунки для забезпечення єдиного стилю оформлення.

Запитання до здобувача:

1. Як ви оцінюєте можливість застосування розробленого при виконанні дисертаційної роботи алгоритму для прогнозування ризику прогресії новоутворень інших локалізацій?
2. Чому для оцінки порушень епігенетичної регуляції матрицелюлярних генів відібрано саме циркулюючі мікроРНК-29b та -181a?
3. Як Ви плануєте здійснювати подальше впровадження отриманих результатів у клінічну практику? Яким чином результати дослідження можуть бути використані вплинути на існуючі протоколи лікування РПЗ?

Висновок щодо відповідності дисертації вимогам «Порядку присудження наукових ступенів» до дисертації на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертаційне дослідження Тимошенка Андрія Вячеславовича на тему «Підвищення ефективності ранньої діагностики метастазів у кістки скелету при раку передміхурової залози», представлене на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина», є самостійним науковим дослідженням, виконаним на високому рівні. У роботі чітко викладено результати комплексного наукового дослідження, які мають вагоме значення для медицини, зокрема онкології. Дисертант виявив високий рівень володіння методологією наукової роботи, продемонстрував здатність до критичного аналізу та синтезу наукових даних, а також запропонував нові підходи до діагностики та лікування РПЗ.

Результати дослідження, викладені у дисертації, є актуальними та практично значущими, що підтверджується апробацією розроблених методик у клінічній практиці. За методичним рівнем виконання, обсягом проведених досліджень, науковою новизною результатів, повнотою публікацій матеріалів дослідження та дисертаційне дослідження відповідає наказу МОН України «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» від 12 січня 2017 р. №40 та положенню Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» (зі змінами, внесеними згідно із постановою Кабінету Міністрів України №341 від 21.03.2022р. та постановою Кабінету Міністрів України №502 від 19.05.2023р.), а його автор заслуговує присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент
д. мед. н.
Державна установа «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова Національної академії медичних наук України» **Анатолій САКАЛО**