

УТВЕРЖДАЮ
Директор Института неотложной
и восстановительной хирургии
им.В.К.Гусака Министерства
здравоохранения ДНР,
доктор медицинских наук, профессор
Фисталь Э.Я.
_____ 2023 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации

о диссертации Кривобока Александра Александровича на тему:
«Патогенез иммунологических нарушений и прогноз течения опухолевых
заболеваний предстательной железы», представленную на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.03.03 –
Патологическая физиология, 14.01.23 – Урология

Актуальность диссертационного исследования

Диагностика и лечение рака предстательной железы является актуальной проблемой современной медицины, так как занимает одно из ведущих мест в структуре смертности и впервые выявляется у трудоспособных мужчин в возрасте старше 50 лет. По данным Всемирной организации здравоохранения ООН с 2013 по 2023 гг. прирост заболеваемости раком предстательной железы составил 174,6%. Данная ситуация явилась результатом расширения возможностей ранней диагностики заболевания, однако не привела к снижению смертности и требует поиска дополнительных возможностей контроля течения заболевания. Удовлетворительное самочувствие и незначительно выраженные симптомы инфравезикальной обструкции на ранних стадиях опухолевых заболеваний предстательной железы приводят к поздней обращаемости пациентов и, как следствие, позднего начала специфического лечения или вовсе использования паллиативной терапии. Следует отметить, что в отдельных случаях при незначительных размерах опухолевых образований в предстательной железе предпочтение отдается эндоскопическим методам лечения, которые не обеспечивают требуемую радикальность оперативного вмешательства при клинически значимом раке предстательной железы. Сложившаяся ситуация диктует необходимость поиска новых критериев для прогнозирования течения опухолевых заболеваний предстательной железы.

Результатом данного факта стали исследования влияния на течение и распространение опухолевой ткани в предстательной железе развития противоопухолевой иммунологической толерантности и иммунологического микроокружения опухоли. Выявлено, что на ранних стадиях опухолевых заболеваниях отмечается повышение концентрации регуляторных Т-лимфоцитов и макрофагов, а в более тяжелых стадиях выявленные качественные изменения активности клеточного и гуморального звеньев иммунной системы свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе заболевания. Тем не менее, методик, определяющих степень агрессивности онкологического процесса и прогноза его течения, в настоящее время не разработано. Все вышесказанное определяет актуальность настоящего диссертационного исследования, поскольку работа Кривобока Александра Александровича посвящена изучению механизмов иммунологических нарушений при опухолевых заболеваниях предстательной железы, а также разработке методик прогнозирования степени и тяжести рака предстательной железы на основе данных лабораторно-инструментального обследования пациента.

Диссертантом самостоятельно проведён патентный и информационный поиск по проблеме прогноза течения опухолевых заболеваний предстательной железы, лично проведена систематизация клинических наблюдений, их анализ, определены методы исследования и интерпретированы полученные данные. Автор принимал непосредственное участие в обследовании, хирургическом лечении, заборе материала при биопсии предстательной железы у пациентов с опухолевыми заболеваниями и его морфологическом изучении, в послеоперационном лечении и наблюдении тематических больных. Кривобок А.А. самостоятельно проводил обработку данных различных методов исследований, проанализировал их результаты и выявил связь между изменениями показателей иммунной системы (в первую очередь цитокины и Т-лимфоциты) и изменениями лабораторно-инструментальными показателями при различной степени тяжести опухолевого процесса. На основании полученных результатов исследования сделаны обоснованные выводы и предложены практические рекомендации.

Научная новизна диссертационного исследования

В ходе исследования, автором проанализированы результаты лабораторно-инструментальных (объем предстательной железы, уровень общего тестостерона, уровень простат-специфического антигена и соотношение его фракций, степень дифференцировки опухолевой ткани предстательной железы по шкале Глисона) и иммунологических показателей (количественные и качественные показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета) у пациентов с разной степенью тяжести рака предстательной железы. Выявление

связи между изменениями вышеуказанных показателей позволило более четко представить патогенетические механизмы противоопухолевого иммунитета при раке предстательной железы, уточнив в нем роль цитокинов, и процесса развития противоопухолевой иммунологической толерантности. Результаты полученных данных легли в основу разработки прогностических методик.

Логичным завершением проведения диссертационного исследования стала впервые разработанная методика прогнозирования типа и тяжести опухолевых заболеваний предстательной железы и методика прогнозирования риска метастазирования и степени дифференцировки рака предстательной железы у пациентов.

Практическая значимость результатов диссертационного исследования

Кривобок А.А. уточнен механизм иммунологических нарушений, происходящих при развитии и прогрессировании рака предстательной железы. Выявлены иммунологические показатели, позволяющие характеризовать степень и тяжесть опухолевых заболеваний предстательной железы. На основании результатов исследования, впервые разработаны и внедрены в клиническую практику метод прогнозирования типа и тяжести опухолевых заболеваний предстательной железы и метод прогнозирования риска метастазирования и степени дифференцировки рака предстательной железы у пациентов. Данные методы повышают качество диагностики и дифференциальной диагностики опухолевых заболеваний предстательной железы.

Разработанные методики внедрены в клиническую практику отделения урологии Донецкого клинического территориального медицинского объединения Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики. Результаты диссертационной работы используются в преподавательской деятельности при обучении студентов кафедры патологической физиологии им. Н.Н. Транквиляты и при обучении ординаторов и слушателей факультета интернатуры и последипломного обучения на кафедре урологии Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького».

Оценка содержания и характеристика работы

Диссертационная работа изложена на 118 страницах машинописного текста, состоит из введения, пяти глав собственных исследований, анализа и обобщения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка использованной литературы, содержащего 166

источников, из них 120 кириллицей и 46 латиницей. Работа иллюстрирована 16 рисунками и 6 таблицами. Цели и задачи работы составлены грамотно и соответствуют сущности диссертационной работы. Выводы работы Кривобока А.А. обоснованы и достоверны, соответствуют поставленной цели и задачам исследования, базируются на анализе достаточного количества материала с применением современных методов исследования.

Автореферат логично структурирован, отражает основное содержание диссертации и соответствует её основным положениям и выводам.

Степень обоснованности и достоверности.

Диссертационная работа Кривобока А.А. выполнена логично и последовательно. При исследовании автор использует современные методы диагностики. Представленные результаты соответствуют определённым разделам диссертации, которые заканчиваются грамотными выводами, опираются на данные литературы, что объективно подтверждает достоверность исследования. Положения, вынесенные соискателем на защиту, соответствуют результатам современных представлений о патогенезе развития опухолевых заболеваний предстательной железы и фактическому материалу. Диссертационная работа является фрагментом плановой кафедральной научно-исследовательской работы «Совершенствование методов диагностики и тактики лечения опухолевых заболеваний предстательной железы на основе патогенетических механизмов». Материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на многочисленных съездах, конгрессах и конференциях, представлены в достаточном количестве научных публикаций (в 12 научных работах, 7 из которых – в рецензируемых периодических изданиях).

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Полученные Кривобоком А.А. данные по уточнению патогенетических механизмов иммунологических нарушений при течении опухолевых заболеваний предстательной железы могут лечь в основу дальнейших исследований в данной области. Они могут использоваться при разработке методик выбора оптимального лечения заболеваний предстательной железы, совершенствования методик ранней диагностики заболевания или исследованию предикторов развития опухолевого процесса в предстательной железе на основании сочетания изменений иммунологических и клинико-лабораторных показателей, а так же совершенствования методик иммунотерапии при раке предстательной железы (таргетная терапия).

Использование в клинической практике урологической службы методики прогнозирования степени и тяжести опухолевого процесса в предстательной

железе позволит уточнить показания к проведению биопсий предстательной железы, сократить количество необоснованных и повторных биопсий. Использование методики прогнозирования степени дифференцировки опухолевой ткани предстательной железы и риска метастазирования позволит повысить эффективность диагностики стадии заболевания рака предстательной железы, а также позволит обеспечить индивидуальный подход к формированию тактики лечения пациента и контроля эффективности проводимой терапии.

Замечания по содержанию и оформлению диссертационной работы

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет, однако, следует отметить, что в работе имеются незначительные стилистические огрехи, отсутствует иллюстративный материал в первом разделе, посвящённом, в том числе, современным методам диагностики опухолевых заболеваний предстательной железы, что могло бы украсить работу. Все эти замечания не уменьшают научно-практическую значимость исследования и не отражаются на общей положительной оценке работы.

В качестве дискуссии, хотелось бы выяснить, чем можно объяснить наличие иммунологических нарушений у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы сходных с таковыми при раке?

Заключение

Диссертация ассистента кафедры урологии Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» Кривобока Александра Александровича на тему: «Патогенез иммунологических нарушений и прогноз течения опухолевых заболеваний предстательной железы», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.03.03 – патологическая физиология, 14.01.23 – урология, является полностью завершённой научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны важные теоретические и практические положения, касающиеся прогнозирования степени и тяжести опухолевых заболеваний предстательной железы. Актуальность темы, объём клинического материала, научная новизна полученных результатов, а также практическая значимость, соответствуют требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., предъявляемых к кандидатским диссертациям, а сам автор заслуживает присуждения ему учёной степени кандидата медицинских наук.

наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, 14.01.23 – урология.

Отзыв обсуждён и одобрен на заседании Ученого совета Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака Министерства здравоохранения ДНР (протокол № 4 от 19.12.2022 2023 г.)

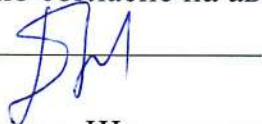
Ученый секретарь
Института неотложной и
восстановительной хирургии
им. В.К. Гусака Министерства
здравоохранения ДНР,
к.мед.н., с.н.с.



Д.Ш. Дюба

Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака
Министерства здравоохранения ДНР, 283045, г.Донецк, пр.Ленинский, 47, Тел.:
+7 (856) 341-44-00, Тел./факс: +7 (856) 341-44-02, e-mail: iurs@zdravdnr.ru,
<http://iursdon.ru/>

Я, Динара Шамильевна Дюба, даю согласие на автоматизированную обработку
персональных данных _____



Подпись к.мед.н., с.н.с. Динары Шамильевны Дюбы заверяю:



Динара Шамильевна Дюба
Динара Шамильевна Дюба