

## РЕЦЕНЗІЯ

**професора, доктора медичних наук, професора кафедри акушерства,  
гінекології та планування сім'ї Навчально-наукового медичного  
інституту Сумського державного університету  
Нікітіної Ірини Миколаївни**

на дисертаційну роботу здобувача ступеня доктора філософії в галузі знань  
22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»  
Чижми Руслани Анатоліївни на тему: **«Патоморфологічна характеристика  
біомінералізації при злоякісних пухлинах яєчників»**

### **Актуальність теми дисертаційного дослідження.**

Рак яєчників (РЯ) посідає провідне місце у загальній структурі онкологічної захворюваності та є основною причиною смертності жінок у всьому світі серед гінекологічних захворювань. Високий рівень смертності при раку яєчників обумовлений безсимптомним перебігом, прогресуванням пухлинного процесу та неефективністю скринінгових методів діагностики. Як правило, пухлини яєчників виявляються на III-IV стадії захворювання, лише в поодиноких випадках діагностуються на I-II стадії. Патологічна біомінералізація починає свій розвиток на ранніх етапах канцерогенезу, що може мати важливе значення саме в ранній діагностиці пухлин яєчників.

Отже, детальне вивчення структурних особливостей патологічних біомінералів при раку яєчників допоможе покращити рівень ранньої діагностики даної патології, цим самим має практичне та теоретичне значення.

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

Дисертаційне дослідження проведене згідно плану наукового дослідження кафедри патологічної анатомії Навчально-наукового Медичного інституту Сумського державного університету та є частиною науково-дослідної теми «Стан мінералізованих тканин при застосуванні нових

композитів з наночастинками Ag<sup>+</sup> та Cu<sup>+</sup>» (№ держреєстрації 0121U100471, термін виконання 2021 – 2023 роки), в якій авторка була виконавцем.

Тема дисертації затверджена вченою радою Сумського державного університету МОН України (протокол № 4 від 21 жовтня 2021 року).

**Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертації.**

Усі пацієнтки з раком яєчників були обстежені клінічно, проведена ультразвукова діагностика та морфологічне дослідження хірургічного матеріалу після проведеного хірургічного лікування у гінекологічному відділенні Сумської міської клінічної лікарні № 1 та Сумського обласного клінічного онкологічного центру.

Для дослідження було вивчено 266 препаратів пухлинної тканини злоякісних новоутворень яєчників. Матеріал був представлений післяопераційними зразками. При цьому, було встановлено, що прояви патологічної біомінералізації спостерігалися у 19.54 % досліджених зразків, які були представлені серозними аденокарциномами.

Основний етап – дослідження 60 зразків тканини раку яєчників, з яких 30 зразків з ознаками патологічної біомінералізації та 30 зразків – без ознак біомінералізації. Результати вважалися статистично значущими з вірогідністю понад 95 % ( $p < 0.05$ ). Статистичну обробку проводили з використанням статистичної програми Microsoft Office Excel 2016 з додатком AtteStat (версія 12.0.5).

Дисертаційне дослідження Чижми Руслани Анатоліївни виконано на високому методичному рівні з використанням комплексу сучасних методів дослідження. Основні наукові положення та висновки, сформульовані в дисертації, логічно випливають з одержаних результатів та є достатньо обґрунтованими. Вони відповідають поставленій меті та завданням дослідження.

### **Наукова новизна дослідження та одержаних результатів.**

Результати імуногістохімічного дослідження тканини раку яєчників показують статистично достовірну різницю експресії таких остеобластичних маркерів, як OPN та SPARC між першою (з патологічною біомінералізацією) та другою (без патологічної біомінералізації) досліджуваними групами. Дослідження експресії макрофагальних маркерів, таких як CD68 (M1-макрофагів) та CD163 (M2-макрофагів) демонструють відсутність статистично достовірної різниці між досліджуваними групами. При аналізі експресії Casp3 у досліджуваних групах встановлено достовірну різницю між групою I та II. Встановлено накопичення ОС (*Anti-Amyloid Fibrils*) у структурі патологічних біомінералів. При застосуванні фізико-хімічних методів дослідження було виявлено сполуки кальцій фосфату у складі патологічних біомінералів, які відповідають зрілому гідроксиапатиту. Це дозволяє розглядати даний феномен у якості потенційної діагностичної ознаки для ранньої діагностики раку яєчників. Вперше було встановлено присутність кальциту серед мінеральних фаз патологічної біомінералізації раку яєчника. Було встановлено, що патологічні біомінерали менше 200 мкм не візуалізуються за допомогою ультразвукової діагностики. Біомінерали розміром більше 200 мкм візуалізуються за допомогою ультразвукового дослідження, що відповідає літературним даним.

Морфометричне дослідження показало, що біомінерали у своїй будові мають міжпластинчастий шар та ламели, які в цілому характеризуються, як псаммомні тільця. Отже, біомінеральні включення мають різні структурні особливості, що безпосередньо вказує на різні механізми їх формування та розвитку.

### **Теоретичне та практичне значення отриманих результатів дослідження.**

За результатами дисертаційного дослідження встановлено, що розвиток патологічної біомінералізації починається на ранніх етапах канцерогенезу, що має важливе значення саме у ранній діагностиці пухлин яєчників.

Встановлено достовірно вищий рівень імуногістохімічної експресії остеопонтину у групі РЯ з біомінералізацією. Результати дисертаційного дослідження можуть бути використані у практичній діяльності лікарів-патологоанатомів, лікарів-онкологів, лікарів-гінекологів та лікарів-радіологів.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджені у навчальний процес на кафедрі патологічної анатомії Буковинського державного медичного університету, кафедрі загальної та клінічної патології Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна, кафедрі морфології, клінічної патології та судової медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, кафедрі патологічної анатомії та судової медицини Полтавського державного медичного університету. Результати дисертаційного дослідження використовуються у практичній діяльності лікарів з діагностичною метою в гінекологічному відділенні «Клініки жіночого здоров'я» медичного центру Флоріс-С, патологоанатомічного відділення КНП СОР «Сумської обласної клінічної лікарні» та медичному центрі хірургічного профілю «Надія».

**Апробація результатів дисертації, повнота викладу основних положень, висновків і рекомендацій.**

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 15 наукових праць: 5 статей, з яких 3 – у наукових фахових виданнях України, 2 – в закордонному журналі, який індексується наукометричною базою Scopus (Q2 та Q3), 1 – розділ монографії. За час роботи над дисертацією отримані результати були представлені у матеріалах 9 конференцій та конгресів, 5 з яких обліковуються наукометричними базами даних Scopus та Web of Science.

Усі опубліковані матеріали за результатом дослідження повною мірою відображають висвітлені у дисертації результати дослідження, що відповідає вимогам п. 8, 9 вимог до присудження ступеня доктора філософії «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової

спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44.

#### **Відсутність (наявність) порушення академічної доброчесності.**

У дисертаційній роботі Чижми Руслани Анатоліївни на тему «Патоморфологічна характеристика біомінералізації при злоякісних пухлинах яєчників» не було виявлено ознак академічного плагіату, фальсифікації чи інших порушень, що могли б поставити під сумнів самостійний характер виконання дисертантом представленого наукового дослідження. Текст є оригінальним, всі цитати коректно позначені та вказані у списку використаних джерел.

#### **Структура та зміст дисертації.**

Дисертаційна робота повністю відповідає вимогам щодо оформлення дисертацій, відповідно Постанові Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 р. «Порядок присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії».

Дисертаційна робота викладена на 174 сторінках друкованого тексту, складається з анотації (українською та англійською мовами), вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів, результатів проведених досліджень (розділ 3-6), аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, приміток, списку використаної літератури та додатків. Дисертаційна робота містить 55 рисунків, 7 таблиць та 235 використаних джерел (5 кирилицею та 230 латиницею).

Дисертаційна робота починається з анотації, ключових слів і списку публікацій за темою дисертації, які написані державною та англійською мовами. В анотації стисло представлені основні результати дослідження із зазначенням наукової новизни і практичного значення.

Вступ відображає актуальність теми, розкриває наукову новизну та практичне значення. Також у вступі сформульовано мету та завдання дослідження.

Розділ 1 «Огляд літератури» складається із трьох підрозділів.

Перший розділ присвячено епідеміології, етіології, класифікації та діагностиці раку яєчників, особливостям патологічної біомінералізації при злоякісних новоутвореннях яєчників та особливостям метастазування раку яєчників.

Другий розділ «Матеріали і методи» описано використані методи дослідження та дані, які відображають характеристики досліджуваних груп.

Третій розділ «Епідеміологія злоякісних пухлин яєчників у Сумській області впродовж 2014-2021 рр.», де описаний аналіз захворюваності на рак яєчників серед жителів Сумської області у порівнянні з загальнодержавними показниками, описано віковий аналіз захворюваності, аналіз розподілу гістологічних типів та аналіз щодо стадійності пухлинного процесу.

Четвертий розділ «Дослідження тканини злоякісних новоутворень яєчників з ознаками патологічної біомінералізації» описані методи дослідження, які використовувались для зразків раку яєчників I групи.

У п'ятому розділі «Дослідження тканини злоякісних новоутворень яєчників без ознак патологічної біомінералізації» описані методи дослідження, які використовувались для зразків раку яєчників у II-й групі.

Шостий розділ «Структурний та фізико-хімічний аналіз біомінеральних включень злоякісних новоутворень яєчників» включає опис фізико-хімічного аналізу біомінералів за допомогою сканувальної електронної мікроскопії з енергодисперсійною спектроскопією (SEM/EDS), просвітлювальної електронної мікроскопії (ПЕМ), рентгенівської дифракції та хімічного аналізу.

Сформульовано 5 висновків, що є узагальненням одержаних результатів та повністю відповідають завданням дослідження.

Список використаних джерел складає 32 сторінки дисертаційного дослідження, який сформовано у порядку появи посилань у тексті та оформлено за встановленим стандартом. Рукопис завершується додатками, що містять список опублікованих праць за темою дисертації, апробацію результатів дисертації, 8 актів впровадження та таблиці із даними, які були використані для дисертаційної роботи.

#### **Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації.**

До дисертаційної роботи принципових зауважень немає, однак у порядку дискусії бажано б почути відповідь на такі питання:

- Потрібно приділити увагу використанню абрєвіатури, оскільки у переліку скорочень вони є, а в тексті зустрічаються не завжди.
- У таблицях використовується різний кегель (12 або 14).
- Необхідно впорядкувати список використаної літератури згідно загальноприйнятих стандартів стилю.

Хотілося б почути відповіді на такі питання:

1. Як Ви можете пояснити різну кількість макрофагів фенотипу M1 та M2-макрофагів у пухлинному мікрооточенні раку яєчників, оскільки є багато повідомлень про роль макрофагів M2 у прогресуванні пухлинного процесу?

2. Яким чином на практиці можна застосувати інформацію про будову псаммомних тілець?


#### **Висновки про відповідність дисертації встановленим вимогам.**

Дисертаційна робота Чижми Руслани Анатоліївни на тему: «Патоморфологічна характеристика біомінералізації при злоякісних пухлинах яєчників» є завершеною науковою працею, яка за актуальністю, методологією, обсягом, ґрунтовністю аналізу та інтерпретації отриманих даних, повнотою викладу принципових наукових положень, науково-теоретичним та практичним значенням повністю відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 р. «Порядок

присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», а дисертант, з урахуванням виконання у повному обсязі освітньої складової освітньої наукової програми та індивідуального плану наукової роботи, заслуговує присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

ОФІЦІЙНИЙ РЕЦЕНЗЕНТ:

Професор, доктор медичних наук,  
професор кафедри акушерства, гінекології  
та планування сім'ї  
Навчально-наукового медичного інституту  
Сумського державного університету



I.M. Нікітіна

