

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента, доктора медичних наук, професора кафедри патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології**

**Дніпровського державного медичного університету**

**Шпоньки Ігоря Станіславовича**

**на дисертаційну роботу аспірантки кафедри патологічної анатомії Сумського державного університету Денисенко Анастасії Петрівни «Патоморфологічна характеристика біомінералізації менінгіом», яка представлена до захисту на здобуття ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»**

### **Актуальність обраної теми.**

Патологічна біомінералізація – це доволі поширений феномен, що полягає у відкладенні сполук кальцію у ході патологічних процесів поза тканинами скелета і зубів. Він характерний для ряду пухлинних процесів, у тому числі для новоутворень мозкових оболонок – менінгіом, які походять з розростань арахноїдального ендотелію твердої оболонки головного або спинного мозку.

За класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я 2021 року менінгіоми з ознаками біомінералізації найчастіше класифікуються як псаммоматозні, що характеризуються відносною доброякісністю (ступінь злякості 1). Диференціація менінгіом на гістологічні підтипи (відповідно до останньої класифікації розрізняють 15 підтипів) надзвичайно важлива, адже вони мають різний проліферативний потенціал, проте процес діагностики часто недосконалий, а класифікація потребує уточнення.

На сьогоднішній день серед дослідників у галузі нейропатології дискусійним залишається питання щодо походження та біологічного значення біомінералізації пухлин головного мозку та його оболонок. Дослідники

наводять аргументи як на користь позитивного прогностичного значення, так і негативного.

Отже, дисертаційна робота Денисенко Анастасії Петрівни, що присвячена удосконаленню діагностики пухлин мозкових оболонок на основі комплексного вивчення морфологічних особливостей біомінералізації менінгіом та твердої мозкової оболонки, є актуальною та має практичне та теоретичне значення.

**Обґрунтованість та достовірність наукових положень, висновків та практичних рекомендацій, сформульованих в дисертації.**

Дисертаційне дослідження Денисенко Анастасії Петрівни виконане за допомогою сучасних методів дослідження (поєднання морфологічних методик з методами прикладного матеріалознавства), що підкреслює комплексність даного дослідження.

Дослідження проводилось на тканинах, отриманих при оперативних втручаннях в нейрохірургічних відділеннях КНП СОР «Сумська обласна клінічна лікарня» та КНП «Центральна міська клінічна лікарня» СМР, а також на тканинах, отриманих під час аутопсій у патологоанатомічному відділенні КНП СОР «Сумська обласна клінічна лікарня» (м. Суми, Україна).

Для дослідження було залучено достатню кількість матеріалу: менінгіоми з ознаками біомінералізації, менінгіоми без ознак біомінералізації, тверда мозкова оболонка з ознаками біомінералізації, тверда мозкова оболонка без ознак біомінералізації по 30 зразків кожна.

Результати досліджень були перевірені на нормальний розподіл за допомогою критерію Шапіро-Вілк та порівнювались за допомогою параметричного t- критерію Стьюдента та непараметричного критерію Манна-Уїтні, що дозволило визначити статистично достовірні результати.

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації дисертації аргументовано впливають із результатів дослідження, відповідають меті та задачам дослідження.



**Зв'язок дисертаційного дослідження з державними чи галузевими науковими програмами.**

Дисертаційне дослідження проводилось згідно плану наукового дослідження кафедри патологічної анатомії Навчально-наукового Медичного інституту Сумського державного університету та було частиною науково-дослідної теми «Стан мінералізованих тканин при застосуванні нових композитів з наночастинками  $Ag^+$  та  $Cu^+$ » (№ держреєстрації 0121U100471, термін виконання 2021-2023 роки).

**Новизна дослідження та отриманих результатів.**

В ході дисертаційного дослідження Денисенко Анастасія Петрівна вперше провела комплексний (морфологічний та фізичний) порівняльний аналіз груп зразків менінгіом та твердої мозкової оболонки.

Гістохімічні методи забарвлення тканин менінгіом вказують, що псаммомні тільця, крім біомінерального компонента, містять глікопротеїни та білки, тобто є органічно-мінеральним композитом. В той же час, у складі біомінералів тканини твердої мозкової оболонки глікопротеїнів не було виявлено.

В ході імуногістохімічного аналізу доповнені дані щодо експересії окремих маркерів за умов наявності та відсутності біомінералізації. На основі результатів було визначено механізм формування біомінералів, що виявився різним у твердій мозковій оболонці (активний) та менінгіомах (пасивний).

**Практичне значення результатів дисертаційного дослідження.**

На основі результатів дисертаційного дослідження дисертанткою розроблено діагностичний алгоритм для новоутворень твердої мозкової оболонки. Крім того, результати дисертації можуть стати основою для розробки перспективної біонічної моделі біоматеріалів для пластики мозкових оболонок після нейрохірургічних операцій.

У ході роботи над дисертаційним дослідженням було подано та зареєстровано патент на корисну модель «Пластиковий атравматичний пінцет

з світлодіодною підсвіткою та металевими зйомними робочими щелепами» (заявка u202401653).

Основні результати даного дисертаційного дослідження можуть бути корисними в практичній діяльності лікарів: патологоанатомів, неврологів, нейрохірургів, онкологів та радіологів. Результати дисертаційного дослідження використовуються у практичній діяльності лікарів патологоанатомічного відділення КНП «Сумська обласна клінічна лікарня» СОР, нейрохірургічного відділення КНП «Центральна міська клінічна лікарня» СМР, неврологічного відділення КНП «Сумський обласний клінічний госпіталь ветеранів війни» СОР, патологоанатомічного відділення медичної лабораторії CSD (ТОВ «Сі Ес Ді Лаб»), хірургічного відділення Медичного центру хірургічного профілю «Надія».

Матеріали дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес на: кафедрі морфології, клінічної патології та судової медицини Національного університету охорони здоров'я імені П.Л. Шупика; кафедрі патологічної анатомії Буковинського державного медичного університету; кафедрі патологічної анатомії та судової медицини Полтавського державного медичного університету, кафедрі патологічної анатомії Харківського національного медичного університету.

#### **Оцінка дисертаційної роботи за змістом.**

Дисертаційне дослідження Денисенко Анастасії Петрівни викладене українською мовою в науковому стилі, з урахуванням вимог 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 комп'ютерного тексту та складається з анотації (українською та англійською мовами), вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів, викладення результатів дослідження (розділи 3-6), аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних



рекомендацій, примітки, списку використаної літератури та додатків. Дисертаційна робота містить 82 рисунки, 1 таблицю, 233 використаних літературних джерела (2 кирилицею та 231 латиницею).

У вступі здобувачка розкриває актуальність теми, наукову новизну та практичне значення дисертаційного дослідження. У вступі сформульовано мету, об'єкт та предмет, а також завдання дослідження. Крім того, розкрито особистий внесок дисертантки, наведено дані про публікації та апробацію результатів дисертації.

**Перший розділ «Огляд літератури»** складається з трьох підрозділів. Авторка наводить епідеміологічні дані згідно статистичних даних Центрального реєстру пухлин головного мозку Сполучених Штатів Америки (2012-2020 роки). Далі висвітлюються сучасні наукові погляди на етіологію та класифікацію менінгіом (ВООЗ 2021 року), а також на процес діагностики та лікування. Окремі підрозділи присвячені проблемі патологічної біомінералізації в тканинах менінгіом та твердої мозкової оболонки.

**У другому розділі «Матеріали та методи»** здобувачка висвітлює дизайн дослідження, у тому числі процес формування чотирьох досліджуваних груп та детальний опис методів дослідження (макроскопічний, гістологічний, гістохімічний (забарвлення алізариним червоним S, методами фон Косса та Ван Гізона, PAS-реакцією), імуногістохімічний (з використанням антитіл проти остеопонтину (OPN), остеонектину (SPARC), ліганду ядерного фактора-kB (RANKL), остеопротегерину (OPG) та каспази 3 (Casp-3)), морфометричний, сканувальна електронна мікроскопія з енергодисперсійною рентгенівською спектроскопією, просвічувальна електронна мікроскопія та електронна дифракція, статистичний).

**У третьому розділі «Дослідження тканини менінгіом з ознаками патологічної біомінералізації»** наведені результати, отримані при макроскопічному дослідженні зразків групи МЕН-1, послідовно та логічно викладений опис загальної гістологічної структури зразків, а також їх гістохімічних, імуногістохімічних та морфометричних особливостей. Далі

наводиться опис фізико-хімічних властивостей біомінералів менінгіом. Всі вищезгадані дослідження супроводжувались рисунками високої якості.

У четвертому розділі «Дослідження тканини менінгіом без ознак патологічної біомінералізації» за аналогічною структурою викладені результати, отримані при дослідженні зразків групи МЕН-II.

У п'ятому розділі «Дослідження тканини твердої мозкової оболонки з ознаками патологічної біомінералізації» за аналогічною структурою викладені результати, отримані при дослідженні зразків групи ТМО-I.

У шостому розділі «Дослідження тканини твердої мозкової оболонки без ознак патологічної біомінералізації» за аналогічною структурою викладені результати, отримані при дослідженні зразків групи ТМО-II.

Сьомий розділ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» містить аналіз власних результатів дослідження та їх порівняння з літературними даними, а також узагальнення отриманих результатів. У цьому розділі наведено схематичне зображення будови псаммомного тільця та схематичне зображення механізмів біомінералізації тканини ТМО в нормі та за умов пухлинного росту. Крім того, наведений діагностичний алгоритм дослідження зразків твердої мозкової оболонки та менінгіом з патологічною біомінералізацією.

Дисертаційна робота виконана на високому методичному рівні та проілюстрована великою кількістю рисунків та схем.

**Висновки** повністю відповідають завданням дослідження, у повному обсязі відображають основні результати дослідження, є логічними та обґрунтованими.

**Практичні рекомендації** можуть бути корисними в роботі лікарів-патологоанатомів при дослідженні пухлинної та непухлинної патології мозкових оболонок.

**Список літературних джерел** сформовано за порядком появи посилань у тексті та коректно оформлено у стилі American Psychological Association



(АРА), що відповідає встановленим стандартам вимог до 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.

У додатках наведено 10 актів впровадження, список опублікованих праць за темою дисертації та список заходів, де було проведено апробацію результатів дисертації.

**Повнота висвітлення основних положень, висновків і рекомендацій у наукових працях, зарахованих до захисту.**

За матеріалами дисертаційного дослідження було опубліковано 14 наукових публікацій, з яких: 3 статті (2 у наукових журналах України, що індексуються наукометричною базою Scopus, 1 у закордонному журналі, який індексується наукометричною базою Scopus (Q3) та Web of Science (Q1), 1 розділ монографії. Отримані результати дисертаційного дослідження були оприлюднені в матеріалах 10 конференцій та конгресів.

**Апробація результатів дисертаційного дослідження.**

Основні положення дисертаційної роботи були висвітлені на: Міжнародній конференції «Nanomaterials: Applications and Properties (NAP-2021)» (м. Одеса, Україна, 5-9 вересня 2021 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень» (м. Полтава, Україна, 8 жовтня 2021 р.), Міжнародній науково-практичній конференції «Biomedical Perspectives III» (м. Суми, Україна, 26-28 жовтня 2021 р.), Міжнародній конференції Yucomat 2022 & XII WRTCS (м. Герцег-Нові, Чорногорія, 29 серпня – 2 вересня 2022 р.), 34-му Європейському конгресі патологів (м. Базель, Швейцарія, 3-7 вересня 2022 р.), Міжнародній конференції «Nanomaterials: Applications and Properties (NAP-2022)» (м. Краків, Польща, 11-16 вересня 2022 р.), Міжнародному конкурсі аспірантів UKRAINET PhD Thesis Presentation Contest (м. Ганновер, Німеччина, 30 вересня – 1 жовтня

2022 р.), Міжнародній конференції YUCOMAT 2023 (м. Герцег-Нові, Чорногорія, 4-8 вересня 2023 р.), 35-му Європейському конгресі патологів (м. Дублін, Ірландія, 9-13 вересня 2023 р.), Науково-практичній конференції «Актуальні проблеми патологічної анатомії» (м. Київ, Україна, 5-6 жовтня 2023 р.), 7-му Паннонійському конгресі патології (м. Відень, Австрія, 7-9 березня 2024 р.), Міжнародній науково-практичній конференції «Biomedical Perspectives IV» (м. Суми, Україна, 24-25 квітня 2024 р.).

### **Недоліки та зауваження до наукової роботи щодо її оформлення та змісту.**

Дисертаційна робота отримала в цілому позитивний відгук, принципових зауважень немає, однак бажано було б звернути увагу на наступні пункти:

- у вступі та огляді літератури недостатньо чітко розкрита різниця між поняттями «біомінералізація», «патологічна біомінералізація» та «кальцифікація»;
- у розділі «Матеріали та методи» було доцільно б зазначити за які саме роки були досліджені дані гістологічні архіви;
- на гістологічних, гістохімічних та імуногістохімічних фото бажано зазначити гістологічний підтип даних конкретних випадків;
- в тексті виявлено незначну кількість одруківок, проте вони не впливають на загальний зміст роботи.

### **Питання до здобувачки у порядку дискусії:**

1. Як на практиці можна використати результати дослідження біомінералізації твердої мозкової оболонки?
2. Чи правомірно робити висновки на основі результатів дослідження менінгіом, якщо як в групі з біомінералізацією так і без переважають зразки пацієнток?



**Порушень академічної доброчесності не було виявлено** при розгляді дисертаційної роботи Денисенко Анастасії Петрівни на тему «Патоморфологічна характеристика біомінералізації менінгіом» на здобуття ступеня доктора філософії.

**Відповідність дисертаційної роботи встановленим вимогам для здобуття ступеня доктора філософії.**

За актуальністю, рівнем методології, інтерпретації та аналізу даних, а також повнотою викладу наукових положень, науковою новизною, практичним значенням та обсягом дисертаційне дослідження Денисенко Анастасії Петрівни на тему «Патоморфологічна характеристика біомінералізації менінгіом» є завершеною науковою працею, яка 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 здобувачка заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

**ОФІЦІЙНИЙ ОПОНЕНТ:**

доктор медичних наук,  
професор кафедри патологічної анатомії,  
судової медицини та патологічної фізіології

Дніпровського державного медичного університету

Ігор ШІОНЬКА

