

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувачки кафедри морфології, клінічної патології та судової медицини

Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика,

доктора медичних наук, професора Дядик Олени Олександрівни

на дисертаційну роботу аспірантки кафедри патологічної анатомії

Сумського державного університету Чижми Руслани Анатоліївни на тему

«Патоморфологічна характеристика біомінералізації при злоякісних пухлинах яєчників»,

яка представлена до захисту на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 – «Медицина»

Актуальність обраної теми.

На сьогодні в усьому світі спостерігається нестримне зростання показників захворюваності та смертності на різні пухлини жіночої репродуктивної системи, в тому числі й злоякісні. Пухлини яєчників, а саме карциноми, продовжують займати четверте місце серед злоякісних пухлин жіночої репродуктивної системи після новоутворень грудної залози, тіла та шийки матки. Новоутворення яєчників призводять не тільки до гормональних розладів, порушень репродуктивної функції, інвалідизації хворих. Злоякісні пухлини мають високу летальність, що становить медико-соціальну проблему, як в усьому світі, так й в Україні.

Переважно безсимптомний перебіг, малоефективні та малоінформативні скринінгові методи діагностики новоутворень яєчників на ранніх стадіях захворювання призводять до виявлення пухлинного процесу з проявами прогресування на III-IV стадіях. Все це обумовлює високий рівень смертності при злоякісних пухлинах яєчників.

В усьому світі продовжуються пошуки різних методів ранньої діагностики новоутворень яєчників. Для раннього виявлення непластичних процесів яєчників залишається застосування ультразвукового дослідження та виявлення рівня ракового антигену СА-125, але дані таких досліджень не

завжди дозволяють верифікувати тип пухлини, її стадію чи ступінь розповсюдженості.

Морфологічна верифікація пухлин яєчників залишається «золотим стандартом» в діагностиці, дозволяє чітко розмежувати доброякісні та злоякісні пухлини, вирішувати об'єм оперативного втручання та призначати персоналізовану терапію для цієї групи пацієнток. Поряд з цим продовжуються пошуки нових інформативних морфологічних методів ранньої діагностики та прогнозуванню перебігу злоякісних пухлин яєчників.

Дисертаційна робота Чижми Руслани Анатоліївни присвячена актуальній проблемі, щодо покращення можливостей ранньої діагностики та прогнозуванню перебігу злоякісних пухлин яєчників з урахування процесів патологічної біомінералізації, враховуючи особливості структури, хімічний склад біомінералів та їх вплив на фенотипічні характеристики пухлин.

Обґрунтованість наукових положень, висновків і практичних рекомендацій, сформульованих в дисертації.

У дисертаційній роботі використано сучасні інформативні та пріоритетні, адекватні поставленим задачам методи дослідження: гістологічні, гістохімічні, імуногістохімічні, фізико-хімічні (сканувальна та просвічувальна електронна мікроскопія, енергодисперсивна рентгенівська спектроскопія, флюоресцентна мікроскопія та хімічний аналіз), морфометричні, данні інструментально-діагностичного дослідження (ультразвукова діагностика), статистична обробка даних з використанням параметричних та непараметричних критеріїв.

В ході дослідження було вивчено 266 післяопераційних тканин злоякісних новоутворень яєчників. Патологічна біомінералізація спостерігалася у 19,54 % випадках, які гістологічно відповідали серозній аденокарциномі. Для дослідження було відібрано 60 зразків випадків серозної аденокарциноми по 30 зразків з ознаками біомінералізації (I група) та без ознак біомінералізації (II група).

Зв'язок теми дисертації 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^+ та Cu^+ » (№ держреєстрації 0121U100471, термін виконання 2021 – 2023 роки).

Новизна дослідження та отриманих результатів.

У дисертаційній роботі проведено аналіз та епідеміологічна характеристик раку яєчників серед жіночого населення Сумської області та встановлено ряд факторів, які впливають на динаміку даного захворювання. Проведений аналіз отриманих результатів ультразвукової діагностики продемонстрував, що патологічні біомінерали більше 200 мкм візуалізуються за допомогою даного методу, що може бути використано для ранньої діагностики неоплазій яєчників. Було встановлено ряд імуногістохімічних особливостей в досліджуваних групах серозної аденокарциноми - збільшення рівня експресії маркерів OPN, Casp3 та зниження SPARC в групі з патологічною біомінералізацією. Доведено відсутність статистично достовірної різниці рівня експресії макрофагальних маркерів (CD68 та CD163) між досліджуваними групами.

У структурі патологічних біомінералів встановлено накопичення патологічного фібрилярного білку амілоїду (OC, Anti-Amyloid Fibrils) Виявлено, що співвідношення Ca/P в ділянках патологічних біомінералів серозних аденокарцином відповідало гідроксиапатиту. Вперше авторкою було встановлено, що у складі кальцифікатів аденокарцином яєчника був присутній кальцит. Встановлено особливості хімічного складу патологічних біомінералів в групах дослідження - основним елементом в групі серозних аденокарцином з

патологічною біомінералізацією було залізо (Fe), а в групі серозних аденокарцином без патологічної біомінералізації був магній (Mg).

Морфометричне дослідження довело, що біомінерали мають будову у вигляді міжпластинчастого шару та ламел, що є характерним для структури псаммомних тілець.

Практичне значення результатів дослідження.

Результатами проведеного дисертаційного дослідження дозволили встановити розвиток патологічної біомінералізації на ранніх етапах канцерогенезу, що має значення в ранній діагностиці пухлин яєчників. Можливо використання візуалізуючих методів діагностики на ранніх стадіях розвитку пухлин яєчників та відображені цього у висновку. Для ідентифікації типу біомінеральних утворень рекомендовано додаткове гістохімічне дослідження з алізариновим червоним та методом фон Косса.

Встановлено достовірно вищий рівень імуногістохімічної експресії остеопонтину у групі раку яєчників з біомінералізацією.

Наявність сполуки кальцій фосфату в складі патологічних біомінералів (за співвідношенням Ca/P) відповідають зрілому гідроксиapatиту та може бути використаним, як потенційно діагностична ознака в ранній діагностиці серозної аденокарциноми.

Результати дисертаційного дослідження можуть бути використані в практичній діяльності лікарів-патологоанатомів, лікарів-онкологів, лікарів-гінекологів та лікарів-радіологів.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджені в 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 патологоанатомічного відділення КНП СОР «Сумської обласної клінічної лікарні», в гінекологічному відділенні «Клініки жіночого здоров'я» медичного центру Флоріс-С та медичному центрі хірургічного профілю «Надія».

Оцінка дисертаційної роботи за змістом.

Дисертаційна робота Чижми Р.А. викладена науковою літературною українською мовою, написана за класичним сценарієм з врахуванням сучасних вимог до оформлення дисертацій, 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).

У вступі, авторка обґрунтовує актуальність теми дослідження, формулює мету, задачі, наводить дані про наукову новизну та практичне значення результатів дослідження, особистий внесок, приводить дані про публікації та апробацію результатів дисертації.

Перший розділ «Огляд літератури» складається з 3 підрозділів. Авторка приводить сучасні епідеміологічні дані та надає наглядне схематичне зображення показників захворюваності на рак яєчників в світі. Приводить дані останніх досліджень стосовно етіологічних чинників та факторів ризику розвитку рака яєчника з висвітленням та характеристикою генетичного

факторів та мутацій певних генів. Вказує на фактори, які сприяють зниженню чи навпаки підвищенню ризику розвитку пухлин яєчника. Приводить данні стосовно принципам та можливостям сучасної діагностики пухлин яєчника. Наводить сучасну гістогенетичну класифікації WHO (2020 р.), в якій доведено використання в діагностиці специфічних імуногістохімічних маркерів для верифікації морфологічного діагнозу. В даному розділі охарактеризовано патологічну біомінералізацію при різних злоякісних новоутвореннях яєчників. Окремо висвітлюються особливості метастазування раку яєчників та приводить схему на сучасні погляди розвитку метастазування злоякісних новоутворень яєчників.

У **2 розділі «Матеріали та методи»** висвітлюються данні щодо матеріалів та методів використаних для проведеного дисертаційного дослідження. Описані сучасні методи дослідження - гістохімічні, імуногістохімічні, інструментальні, фізичні, за допомогою яких дисертанткою отримано дані, які були використані для характеристики патологічної біомінералізації при серозних аденокарциномах яєчників. Для проведення морфологічного аналізу матеріалу використано широкий спектр методичних засобів. Отримані внаслідок проведеного дослідження числові дані та показники було оброблено методами математичної статистики.

У **розділі 3** на підставі даних Національного канцер-реєстру України проведено аналіз епідеміологічної характеристики раку яєчників в Україні та окремо в Сумській області за 2014 – 2021 роки. Аналіз отриманих даних дозволив встановити рівень захворюваності та смертності у Сумській області у порівнянні з загальнодержавними показниками, провести віковий аналіз захворюваності, проаналізувати розподіл за гістологічними типами пухлин яєчників та проаналізувати стадійність пухлинного процесу.

У **4 розділі** наведені дані в з патологічною біомінералізацією (I група) про особливості ультразвукової діагностики тканини яєчника, описано та представлено фото макроскопічного вигляду злоякісних новоутворень

яєчників з ознаками біомінералізації. Наведено загальну гістологічну характеристику, гістохімічні особливості серозної карциноми яєчників з біомінеральними включеннями. Описані особливості біомінеральних утворень при застосуванні різних гістохімічних методик, що підтверджено наведеними гарної якості рисунками.

В підпункті 4.5 описано проведене імуногістохімічного дослідження з маркерами остеобластичного, макрофагального фенотипів, маркерами Casp-3 та амілоїду ОС. Наведено данні в підпункті 4.6 щодо оцінки проведеного імунофлюоресцентного дослідження з окремими остеобластичними, макрофагальними маркерами. Розділ завершує морфометричний аналіз характеристик біомінералів, який проведений на основі даних гістологічного та імуногістохімічного методів.

В 5 розділах наведені дані щодо дослідження особливостей серозної аденокарциноми в групі без патологічної біомінералізації (II група).

В 6 розділі авторка наводить дані, які отримані при проведенні фізико-хімічного аналізу патологічних біомінералів при використанні сканувальної електронної мікроскопії з енергодисперсійною спектроскопією (СЕМ/ЕДС), просвітлювальної електронної мікроскопії (ПЕМ), рентгенівської дифракції та хімічного аналізу.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів власних досліджень» проведено аналіз і порівняння власних результатів з даними літератури та їх наукове обговорення. В цьому розділі наведено схематичне зображення структури псаммомного тільця, що доповнює уявлення про особливості біомінералізації в тканині пухлини яєчника. Наведений діагностичний алгоритм патоморфологічного дослідження зразків карциноми яєчника з патологічної мінералізацією дозволяє використовувати окремі гістохімічні методи для виявлення та ідентифікації типу біомінеральних утворень при даній патології.

В роботі детально на високому методичному рівні описані та проаналізовані морфологічні зміни, наведені цифрові морфологічні показники та проведено кваліфіковане зіставлення отриманих результатів.

Дисертаційна робота достатньо проілюстрована гарної якості кольоровими мікрофотографіями (у тому числі, які використані для ретроспективного аналізу), таблицями та діаграмами, що підтверджує основні положення, висновки та акцентують основні наукові здобутки.

Висновки дисертації повністю відповідають поставленим задачам дослідження, закономірно випливають з проведених досліджень та відображають основні результати виконаної дисертаційної роботи.

Практичні рекомендації конкретні та можуть бути використані у практичній роботі лікаря-патологоанатома при дослідженні та діагностики раку яєчників.

Дисертанткою проведено багатопланове дослідження на високому методичному рівні, на достатньому за кількістю матеріалу для отримання вірогідних даних. Висунуті наукові положення, висновки, практичні рекомендації логічно витікають із отриманих результатів дослідження та достатньо аргументовані.

Повнота викладення наукових положень, висновків і рекомендацій в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації.

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 15 наукових праць: 5 статей, з яких 3 – у наукових фахових виданнях України, 2 – в закордонному журналі, які індексуються 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.

Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертаційної роботи оприлюднені на: Міжнародній науково-практичній конференції BIOMEDICAL PERSPECTIVES II (м. Суми, Україна, 2020 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень» (м. Полтава, Україна, 2021 р.), Міжнародній науково-практичній конференції BIOMEDICAL PERSPECTIVES III (м. Суми, Україна, 2021 р.), Міжнародній конференції NAP-2021 (м. Одеса, Україна, 2021 р.), Міжнародній конференції YUCOMAT 2022 (м. Герцег-Нові, Чорногорія, 2022 р.), Міжнародній конференції NAP-2022 (м. Краків, Польща, 2022 р.), 35-му Європейському Конгресі Патології (м. Дублін, Ірландія, 2023 р.), Міжнародній конференції NAP-2023 (м. Братислава, Словаччина, 2023 р.), Науково-практична конференція «Актуальні проблеми патологічної анатомії» (м. Київ, Україна, 5-6 жовтня 2023 р.).

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

Результати даного дослідження несуть вагоме теоретичне та практичне значення, мають бути впроваджені в навчальний процес вищих навчальних медичних закладів України при вивченні загальнопатологічних, пухлинних процесів, хвороб органів статеві системи. Отримані авторкою дані доцільно впровадити в практичну діяльність патологоанатомічних закладів, як при дослідженні біопсійного, так й післяопераційного матеріалу. Отриманні данні можливо використовувати науково-дослідним закладам при проведенні досліджень тканинної трансформації.

Недоліки та зауваження до наукової роботи щодо її змісту та оформлення

В цілому позитивно оцінюючи результати дисертаційної роботи, при її аналізі було виявлено наступні зауваження:

1. В огляді літератури, зокрема у підрозділі 1.1, у деяких місцях порушена логічна послідовність викладення матеріалу.
2. В тексті дисертації доцільно використовувати гістологічну назву пухлини яєчника, про яку йде опис.
3. В підписах до рисунків бажано вказувати конкретну гістологічну форму раку яєчника та доцільно вказувати збільшення, при якому проведено дослідження, а не вказувати де на фото воно наведено.
4. За текстом дисертації встановлена невелика кількість технічних помилок, які не впливають на якість роботи.

В цілому дисертаційна робота написана науковим стилем, грамотно, носить клініко-морфологічний характер, добре ілюстрована достатньою кількістю рисунків, таблиць та діаграм. Авторка демонструє хороше знання питання та достатньо глибоко аналізує отримані результати. Наведені зауваження не носять принципового характеру, ніяким чином не впливають на зміст дисертації.

Питання до дисертантки в межах наукової дискусії:

1. Вами було проведено, імуногістохімічне дослідження остеобластичного маркеру OPN та макрофагального маркеру CD68, так їх комбінація при імунофлюоресцентному дослідженні. Яка мета проведення даних досліджень?
2. Чому Вами не використовувалось гістохімічне дослідження на амілоїд за Конго-червоним?
3. Який тип амілоїду виявлявся при проведенні імуногістохімічного дослідження з маркером амілоїду ОС?

Не було виявлено порушень академічної доброчесності при розгляді дисертаційної роботи Чижми Руслани Анатоліївни на здобуття ступеня доктора філософії.

Відповідність дисертації вимогам, які висуваються до наукового ступеня доктора філософії

За актуальністю, сучасним методичним рівнем виконання, новизною і практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю наукових положень і висновків, їхньою достовірністю та повнотою викладу в опублікованих працях, дисертаційна робота Чижми Руслани Анатоліївни на тему «Патоморфологічна характеристика біомінералізації при злоякісних пухлинах яєчників» вирішує актуальну проблему ранньої діагностики раку яєчників, з'ясування патогенетичних особливостей розвитку пухлинного процесу за умов наявності біомінералізації у тканині пухлини та повністю відповідає Вимогам до оформлення дисертації, затверджених Наказом Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 р. № 40, Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії, затвердженим Постановою Кабінету Міністрів України від 06.03.2019 р. № 167, а її авторка заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 – «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 – «Медицина».

**Завідувачка кафедри морфології,
клінічної патології та судової медицини
Національного університету охорони здоров'я
України імені П.Л. Шупика,
доктор медичних наук, професор**

Олена ДЯДИК

