

## ВІДГУК

доктора медичних наук, професорки, завідувачки кафедри  
патологічної анатомії та судово-медичної експертизи  
Харківського національного медичного університету  
Яковцової Ірини Іванівни

на дисертаційну роботу здобувачки 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.

В структурі онкологічних захворювань жіночої репродуктивної системи 4-те місце займає рак яєчників (РЯ), а в структурі смертності від злоякісних новоутворень серед жінок він займає перше місце. Статистика ВООЗ свідчить про те, що показники захворюваності на РЯ перевищують смертність лише на третину. Значною проблемою всіх злоякісних новоутворень яєчників є їх пізня діагностика на занедбаних стадіях пухлинного процесу із метастатичним ураженням віддалених органів та лімфатичних вузлів.

Прогностична цінність існуючих скрінінгових методів є невисокою, а сам арсенал методик ранньої діагностики є досить обмеженим. Найпоширенішим методом раннього виявлення злоякісних новоутворень яєчників є визначення рівня сироваткового ракового антигену-125 (СА-125), який нерідко дає хибнонегативний результат на ранніх етапах онкологічного процесу. Що стосується такого методу діагностики як ультразвукове дослідження (УЗД), слід сказати, що візуалізувати новоутворення та вірно інтерпретувати ехо-знахідки нерідко вдається лише на занедбаних стадіях новоутворень.

Однією з клінічних особливостей злоякісних новоутворень яєчників є патологічна біомінералізація. Відомо, що патологічні біомінерали починають формуватися на ранніх етапах канцерогенезу. В багатьох дослідженнях доведений факт підвищення 5-річної виживаності до 50% за умови наявності біомінералів у раку яєчників. Детальне вивчення структурних особливостей



патологічних біомінералів при раку яєчників сприятиме підвищенню рівня ранньої діагностики даної патології, що позитивно вплине на загальну виживаність пацієнок. Досі існує ряд невирішених питань, пов'язаних зі складністю розуміння механізму виникнення патологічних біомінералів, їх безпосередньої ролі в ранній діагностиці та прогнозі для РЯ, що робить тему дисертаційного дослідження актуальною.

**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  $Ag^+$  та  $Cu^+$ » (№ держреєстрації 0121U100471, термін виконання 2021 – 2023 роки) в якій авторка була виконавцем.

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

Дисертаційне дослідження було проведено на матеріалі, отриманому під час хірургічного лікування в гінекологічних відділеннях Сумської міської клінічної лікарні №1 та Сумського обласного клінічного онкологічного центру. Було досліджено 266 препаратів пухлинної тканини злоякісних новоутворень яєчників та встановлено, що прояви патологічної біомінералізації спостерігалися у 19.54 % вивчених препаратів. Всі пухлини з проявами біомінералізації були представлені серозними аденокарциномами. Для дослідження було відібрано 60 зразків пухлинної тканини: 30 зразків РЯ з ознаками біомінералізації (I група) та 30 зразків РЯ без ознак біомінералізації (II група). Результати вважалися статистично значущими з вірогідністю понад 95 % ( $p < 0.05$ ). Статистична обробка проводилася в Microsoft Office Excel 2016 з додатком AtteStat (версія 12.0.5).



Результати дисертаційного дослідження підтверджені достатньою кількістю фактичного і цифрового матеріалу у вигляді таблиць (7), рисунків (55), що є достатнім.

Висвітлення наукових положень і висновків в дисертаційному дослідженні супроводжується достатньою кількістю вивчених сучасних наукових джерел, їх оцінкою та інтерпретацією, правильною методологічною побудовою та оформленням наукової роботи.

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.**

Виходячи зі змісту дисертаційного дослідження, опублікованих Чижмою Русланою Анатоліївною наукових праць випливає, що основні завдання, наукові положення, висновки сформовані автором самостійно та відображають особистий внесок дисертанта.

Переважає більшість положень, винесених автором на захист і висновків містять значну частку новизни.

Вперше було досліджено групу зразків РЯ з патологічною біомінералізацією за допомогою імуногістохімічної панелі рутинних, остеобластичних та макрофагальних маркерів, а також фізико-хімічних методів.

Ґрунтуючись на проведених дослідженнях, був створений діагностичний алгоритм з урахуванням фазового складу біомінералів, що дозволить оптимізувати діагностику РЯ у практичній діяльності лікарів-патоморфологів, онкологів, гінекологів, радіологів.

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

За результатами дисертаційного дослідження встановлено, що розвиток патологічної біомінералізації починається на ранніх етапах пухлинного процесу, що має важливе значення саме в ранній діагностиці пухлин яєчників. При УЗД можливо візуалізувати біомінерали розмірами більше 200 мкм. Встановлено достовірно вищий рівень імуногістохімічної експресії остеопонтину у групі РЯ з біомінералізацією. Виявлено сполуки кальцій фосфату в складі патологічних біомінералів, які за співвідношенням Са/Р відповідають зрілому гідроксиапатиту. Це дозволяє розглядати даний феномен у якості потенційної діагностичної ознаки для раннього виявлення раку яєчників.

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 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, які 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.

Сукупність усіх публікацій відображає викладені в 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 радизакладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 449 зі змінами).

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

У дисертаційній роботі Чижми Руслани Анатоліївни на тему «Патоморфологічна характеристика біомінералізації при злоякісних пухлинах яєчників» не встановлено 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 в 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»

Дисертація складається з класичних розділів: 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.



Робота викладена на 174 сторінках друкованого тексту, містить 55 рисунків, 7 таблиць та список використаних джерел із 225 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.

У вступі автор обґрунтовує актуальність теми дисертаційної роботи, вказує новизну і практичне значення, формулює мету та завдання дослідження.

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 підрозділ присвячено епідеміології, етіології, класифікації та діагностиці раку яєчників. Другий присвячений патологічній біомінералізації при злоякісних новоутвореннях яєчників. В третьому підрозділі висвітлено особливості метастазування раку яєчників.

Розділ 2 «Матеріали і методи» включає опис використаних методів дослідження та дані, які відображають характеристики досліджуваних груп.

Розділ 3 «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.

Розділ 4 «Дослідження тканини злоякісних новоутворень яєчників з ознаками патологічної біомінералізації» включає опис методів дослідження, які використовувались для зразків раку яєчників I групи.



Розділ 5 «Дослідження тканини злоякісних новоутворень яєчників без ознак патологічної біомінералізації» містить опис методів дослідження, які використовувались для зразків раку яєчників II групи.

Розділ 6 «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 в порядку появи посилань в 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.**

У роботі зустрічаються стилістично неузгоджені речення, які дещо погіршують сприйняття наукової інформації. Вважаю, що дане зауваження має дидактичний характер. Також сприйняття інформації полегшували б короткі резюме наприкінці кожного розділу, але цей недолік не применшує наукової значущості дисертації.

Що стосується мети дослідження, на мою думку, слід було б додатково підкреслити, що робота ставить перед собою ціль вдосконалити діагностичний алгоритм та підвищити виявлення РЯ саме на ранніх стадіях захворювання.

Висновки сформульовані логічно та чітко відповідно до завдань дослідження, але у першому висновку слід було б приділити більше уваги



епідеміологічним особливостям РЯ саме у Сумській області, бо цей аспект описаний дещо обтічно.

В цілому, до дисертаційної роботи принципів зауважень немає, однак у порядку дискусії бажано б почути відповідь на такі питання:

1. Як Ви вважаєте, чому у 2018 та 2019 роках відбулося стрімке зростання на захворюваність РГЗ як в Україні, так і в Сумській області, а натомість у 2020 році прослідковується чітка тенденція до зменшення захворюваності? Як ви можете пояснити цей феномен?

2. Згідно даних останніх досліджень доведено, що Low-grade та High-grade карциноми мають різні ланцюги патогенезу і, відповідно, різне походження. В Вашому літературному огляді також сказано про різницю у частоті знаходження псаммомних тілець у цих 2 типах карцином – в високодиференційованих серозних раках їх знаходили частіше, відповідно в цих пухлинах кращий прогноз виживаності. Чи враховували Ви своєму дослідженні ступінь диференціювання карцином?

3. При проведенні хімічного аналізу тканини раку яєчників з біомінералізацією Ви встановили, що в елементному складі досліджуваних зразків переважає залізо, з чим це може бути пов'язано?

4. Ви використовували УЗД для дослідження РЯ з біомінеральними включеннями, що описане в 4-му розділі. Чи застосовували Ви УЗД для пухлин із групи 2? І чи були отримані у Вашій роботі якісь діагностичні маркери, які дозволять під час проведення УЗД виявити РЯ на ранніх стадіях або ж спрогнозувати перебіг захворювання?

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

Дисертаційна робота Чижми Руслани Анатоліївни на тему: «Патоморфологічна характеристика біомінералізації при злоякісних пухлинах яєчників» є завершеною науковою працею, що за актуальністю проблеми, методичними підходами, обсягом, ґрунтовністю аналізу та інтерпретацією отриманих даних, повнотою викладу принципів 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 дисертантка, 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 ОПОНЕНТ:**

Доктор медичних наук, професорка,  
завідувачка кафедри патологічної анатомії та  
судово-медичної експертизи  
Харківського національного медичного університету  
МОЗ України  
І. І. Яковцова

