

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора Яковцової Ірини Іванівни,
завідувача кафедри патологічної анатомії
Харківської медичної академії післядипломної освіти
на дисертаційну роботу РЄЗНІКА АНДРІЯ ВАСИЛЬОВИЧА
«МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПАПІЛЯРНОГО РАКУ
ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ З БІОМІНЕРАЛІЗАЦІЄЮ», представлену до
захисту у спеціалізовану вчену раду Д 64.600.03 при Харківському
національному медичному університеті на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія.

Актуальність обраної теми дисертації. Рак щитоподібної залози (РЩЗ) є однією з розповсюджених пухлин ендокринної системи з постійною тенденцією до збільшення частоти захворювання. В Україні щорічно діагностується понад 3000 нових випадків РЩЗ і за останнє десятиріччя захворюваність зросла більш ніж у 2 рази. Незважаючи на те, що папілярний рак щитоподібної залози (ПРЩЗ) є найбільш поширеною формою (біля 70% від усіх РЩЗ), з прогностично сприятливим перебігом (десятирічна виживаність досягає 90-95 %) у 5-20% випадків спостерігається рецидиви та близько 10% хворих помирають від цієї хвороби. Це визнає необхідність пошуку нових як діагностичних, так і прогностичних критеріїв цих пухлин.

Досить часто як в доброякісних, так і злоякісних пухлинах ЩЗ зустрічаються прояви біологічної мінералізації. В ПРЩЗ наявність псаммомних тіл та петрифікатів є одним із діагностичних критеріїв.

Незважаючи на численні роботи, присвячені вивченню процесів біомінералізації в ЩЗ, багато питань що до механізмів розвитку кальцифікатів, їх значення для діагностики та прогнозу перебігу пухлин залишаються нез'ясованими.

Тому робота Резніка А.В. «Морфологічні особливості папілярного раку щитоподібної залози», яка присвячена морфологічній діагностиці ПРЦЗ з біомінералізацією є сучаною і актуальною.

Зв'язок теми дисертаційної роботи з державними чи галузевими науковими програмами

Дисертаційна робота виконана у відповідності до плану наукових досліджень кафедри патологічної анатомії Медичного інституту Сумського державного університету (СумДУ) МОН України і є частиною планової наукової теми кафедри №0013U003315 «Морфогенез загальнопатологічних процесів» та держбюджетної теми «Морфофункціональний моніторинг стану органів і систем організму за умов порушення гомеостазу», державна реєстрація – №62.20.02-01.15/17.3Ф. Дисертант є безпосереднім виконавцем фрагменту науково-дослідної роботи. Тема дисертації «Патоморфологічні особливості біомінералізації щитоподібної залози» затверджена вченою радою СумДУ 13 червня 2013 р. (протокол №10). На засіданні вченої ради СумДУ 15 травня 2016 р. (протокол №8) затверджена зміна назви дисертації на «Морфологічні особливості папілярного раку щитоподібної залози з біомінералізацією».

Новизна дослідження та одержаних результатів

В роботі вперше на підставі комплексного клініко-морфологічного дослідження з використанням сучасних методів встановлені морфологічні особливості ПРЦЗ з біомінералізацією, її діагностичне та прогностичне значення. Також вперше визначен фазовий фізико-хімічний склад основних видів біомінераліватів в тканині щитоподібної залози. Встановлена роль імуногістохімічних маркерів *baх*, *OPN*, *VEGF* в розвитку біомінералів в пухлинній тканині, їх діагностичне та прогностичне значення. Доповнені наукові дані що до патогенетичних ланок канцерогенезу ПРЦЗ з біомінералізацією.

Теоретичне значення результатів дослідження

Сукупність представлених у дисертації даних поглиблює сучасні уявлення щодо морфогенезу, діагностики та прогнозу перебігу ПРЦЗ з біомінералізацією.

Практичне значення результатів дослідження

Результати проведеного комплексного клініко-морфологічного дослідження будуть сприяти покращенню діагностики, визначенню прогнозу ПРЦЗ з біомінералізацією та оптимізації лікування хворих на цю патологію. Визначені діагностичні та прогностичні морфологічні критерії (імуногістохімічних, фізико-хімічні, морфометричні та інші) можуть використовуватися в діагностиці лікарями патологоанатомами, онкологами та УЗД та сприяти індивідуалізації лікування хворих.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Основні положення дисертаційної роботи, висновки і рекомендації сформовані за результатами використання комплексу сучасних патоморфологічних та фізико-хімічних методик дослідження достатнього об'єму клінічного матеріалу хворих на ПРЦЗ, який був адекватно до завдань дисертаційної роботи розділений на групи досліджень, та статистичній обробці отриманих даних.

В дисертаційній роботі використовувався клінічний матеріал 1131 випадків РЦЗ хворих, прооперованих в Сумському обласному клінічному онкологічному диспансері, Сумській обласній клінічній лікарні в період 2004-2014 р.р.

Оснoву комплексного клініко-морфологічного дослідження склали 60 випадків ПРЦЗ, з яких було сформовано дві вибірки в залежності від наявності та відсутності біомінералізації тканини ЩЗ. Також в кожній групі були виділені підгрупи ПРЦЗ з метастазами.

Вивчення діагностичного та прогностичного значення гістологічних, молекулярно-біологічних, фізико-хімічних ознак ПРЦЗ виконано з урахуванням їх статистично доведеного зв'язку з наявністю біомінералізації пухлинної тканини.

Комплексне клініко-морфологічне дослідження ПРЦЗ включало гістологічні, імуногістохімічні, гістохімічні методи та скануючу електронну мікроскопію. Гістохімічне дослідження проведено забарвленням алізаровим червоним S. Імуногістохімічне дослідження виконано з визначенням експресії Ki-67, MMP-9, bcl-2, P53, OPN, VEGF, bax. Фізико-хімічне дослідження включало до себе растрову, просвічуючу електронну мікроскопію, рентген-дифракційне дослідження.

Для визначення рівня експресії імуногістохімічних маркерів використовувалася восьмибальна система за Allred. Достовірність результатів дослідження підтверджено статистичними методами.

Зазначене вище дозволяє оцінити одержані результати, наукові положення, висновки і практичні рекомендації як обґрунтовані та достовірні, що базуються на основних положеннях роботи і відповідають поставленим задачам дисертації.

Повнота викладу матеріалу дисертації в опублікованих працях і авторефераті

Основні положення дисертації викладені у 10 наукових працях, зокрема, 7 статтях, з яких 6 представлені у наукових фахових виданнях України, що реферуються міжнародними наукометричними базами даних *Index Copernicus International*, *Google Scholar*, *PIHC*, та 1 – у виданні, що індексується у наукометричній базі SCOPUS, у 3 тезах науково-практичних конференцій. Опублі-

ковані праці в повній мірі відображають зміст дисертаційної роботи.

Основні матеріали дисертації оприлюднені на Міжнародних науково-практичних конференціях викладачів, лікарів, молодих вчених та студентів «Актуальні проблеми клінічної та теоретичної медицини» медичного інституту СумДУ (Суми, 2012, 2013, 2014, 2015), на 6-му Міжнародному студентському конгресі в м. Кошице (Словаччина, 2014), Всеросійській конференції з міжнародною участю, присвяченій пам'яті член-кор. РАМН, з.д.н. РФ, професора О.К. Хмельницького «Современные подходы в клинимоρφологической диагностике и лечении заболеваний человека» (Санкт-Петербург, 2013), Всеросійській конференції, присвяченій 155-річчю кафедри патологічної анатомії Військово-медичної академії імені С.М. Кірова «Актуальные вопросы патологической анатомии в мирное и военное время» (Санкт-Петербург, 2014), XV конгресі Світової Федерації Українських Лікарських Товариств у Буковинському державному медичному університеті (Чернівці, 2014), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених і студентів «Здобутки теоретичної медицини – в практику охорони здоров'я» та «Актуальні проблеми сучасної патоморфології та патофізіології» (Запоріжжя, 2015), XI та XII Міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання сучасної медицини» Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна (Харків, 2014, 2015).

В авторефераті лаконічно викладені матеріали дисертаційної роботи, її головні положення, висновки і практичні рекомендації. Автореферат дисертації та публікації цілком ідентичні основним положенням дисертації та вичерпно відображають її зміст.

Структура і зміст дисертації.

Дисертаційна робота викладена на 146 сторінках, складається із вступу, розділу огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, розділу власних досліджень, який містить чотири підрозділа, розділу аналізу і обговорення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій і списку з

225 літературних джерел, з яких 33 написані кирилицею і 192 – латиницею. Дисертація ілюстрована 60 мікрофотографіями та 8 графіками, 20 таблицями та 6 схемами, які займають 10 повних сторінок.

У вступі дисертантом обґрунтована актуальність, сформульована мета роботи та завдання для її вирішення, аргументована наукова новизна та практичне значення результатів дослідження, представлено перелік конгресів та наукових конференцій, на яких були апробовані отримані результати

В огляді літератури проаналізовані новітні наукові роботи відносно різних аспектів досліджуваної проблеми, сформовано сучасне уявлення про стан проблеми, обґрунтована необхідність продовження досліджень й поглиблення уявлень про механізми розвитку біомінералізації щитоподібної залози для покращення якості діагностичного пошуку ПРЦЗ.

В другому розділі, де описується матеріал та методи досліджень, наведені дані стосовно кількості вивчених спостережень ПРЦЗ, принципів їх розподілу на групи, що відповідає завданням дисертації. В цьому розділі також наведено дані щодо використаних методик: гістологічних, гістохімічних, імуногістохімічних, фізико-хімічних, статистичних для обробки отриманих результатів. Об'єкти та методи дослідження цілком відповідають меті та завданням дисертаційної роботи.

Результати власних досліджень викладені у 3 розділі дисертації, який містить чотири підрозділи, оформлені численними інформативними таблицями, графіками, схемами та якісними кольоровими мікрофотографіями.

У першому підрозділі власних досліджень дисертаційної роботи представлені дані щодо захворюваності на РЦЗ у Сумській області за період 2004-2014 р.р., клініко-морфологічна характеристика цієї патології з визначенням питомої частки ПРЦЗ в структурі захворювання.

У другому підрозділі третього розділу надані дані щодо основних клітинно-морфологічних особливостей ПРЦЗ з явищами біомінералізації, описані 3 основних типа мінералів в ПРЦЗ та гістологічні, гістохімічні ознаки тканини ПРЦЗ з явищами біомінералізації. Наведені дані щодо фізико-хімічного складу

біомінералізованої тканини ЩЗ.

Третій підрозділ третього розділу власних досліджень дисертаційної роботи присвячені вивченню ІГХ особливостей мінералізованої тканини ПРЦЗ та її мікрооточення, в результаті якого було встановлено різниця між експресією маркерів bax, OPN та VEGF. Визначене значення експресії Ki-67, MMP-2, bcl-2, P53, OPN, VEGF, bax в морфогенезі, діагностиці та прогнозі перебігу ПРЦЗ. Всі результати є статистично обґрунтованими.

У четвертому підрозділі 3-го розділу власних досліджень, автор надає дані статистичного аналізу даних імуногістохімічного дослідження, віку хворих та розміру пухлин за умов наявності та відсутності біомінералізації. При аналізі даних імуногістохімічного дослідження встановлені тісні взаємзв'язки між експресією OPN, VEGF, bax в мінералізованій тканині ПРЦЗ, що підтверджує їх роль в морфогенезі біомінералізації.

В шостому розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» представлено комплексний аналіз проведених гістологічного, імуногістохімічного, гістохімічного, фізико-хімічного дослідження та статистичної обробки отриманих даних, одержані дисертантом результати порівняно з даними інших досліджень. Автор володіє знанням новітньої наукової літератури, аналізує та описує отримані результати на дуже високому рівні.

Шість висновків дисертаційної роботи обґрунтовані, базуються на отриманих результатах, логічно закінчують дослідження та відповідають поставленій меті і завданням дисертації.

Завершують дисертацію чотири практичні рекомендації що до використання отриманих даних для діагностики, визначення прогнозу та індивідуалізації лікування хворих на ПРЦЗ з біомінералізацією.

Список використаних джерел складено згідно з існуючими вимогами, з дотриманням правил щодо бібліографічних посилань.

Зауваження та запитання, що виникли під час перегляду дисертації та автореферату

Принципових зауважень щодо структури і змісту дисертації та автореферату не визначено. Однак, є деякі зауваження та побажання, а саме:

1. в дисертації мають місце окремі недоліки оформлення: є поодинокі граматичні помилки; неточний підпис деяких мікрофотографій;

2. в роботі висновок о захисних механізмах біомінерлізації встановлен на підставі виявленого взаємозв'язку між біомінерлізацією та більшими розмірами пухлин серед випадків метастазуючих форм та схильністю до апоптозу. Для висвітлення питань що до захисних властивостей тієї чи іншої морфологічної ознаки було б більш коректно на підставі пошуку взаємозв'язку між цими ознаками та такими клініко-морфологічними критеріями як: рівень інвазії, відсутність метастазування, стадія захворювання, відсутність рецидивування та сприятливий прогноз, а також опосередковано із деякими морфологічними та імуногістохімічними критеріями;

3. виявлені фізико-хімічні та морфометричні дані, які добре представлені в підрозділах результатів власних досліджень та розділі аналізу та узагальнення результатів дослідження недостатньо висвітлені що до діагностичного та прогностичного їх значення (висновок №3 та №6);

4. в авторефераті в розділі практичне значення замість «клінічного дослідження» написано «експериментальне дослідження»; в розділі матеріали та методи дослідження досить добре описан імуногістохімічний метод, але не вказано які маркери будуть досліджуватися; в цьому розділі вказані дані що до інфільтрації пухлини та перитуморальної зони імунокомітентними клітинами, які не знайшли відображення в змісті роботи;

5. в практичних рекомендаціях бажано було б більш конкретно вказати діагностичні та прогностичні критерії ПРЦЗ, що мають осередки мінералізації.

Вказані недоліки не мають принципового характеру і не знижують цінність наукового рівня та достовірності нових положень та висновків дисертаційної роботи.

При рецензуванні роботи виникли дискусійні запитання, на які хотілося б отримати відповідь:

1. В науковій літературі є дані, що наявність псаммомних тіл в лімфатичних судинах ПРЩЗ є критерієм судинної інвазії і ознакою несприятливого прогнозу. Також відомо, що в диффузно-склерозуючому ПРЩЗ наявність чисельних псаммомних тіл визначається саме в лімфатичних судинах і цей варіант ПРЩЗ є більш агресивним. Чи була в роботі врахована локалізація псаммомних тіл і як треба інтерпритувати наявність псаммомних тіл в лимфатичних судинах?

2. Чи є відмінності між петрифікацією стромы та наявністю псаммомних тіл що до прогнозу ПРЩЗ, якщо є, то які з них на Вашу думу є найбільш значущими.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

Сформульовані дисертантом на основі результатів дослідження висновки та практичні рекомендації мають практичне значення та можуть використовуватися у діагностичній роботі лікарів-патологоанатомів, ендокринологів, онкологів, УЗД-діагностів. Результати дослідження слід також впровадити у педагогічний процес при викладанні учбового матеріалу на кафедрах патоморфологічного, онкологічного та хірургічного профілю у вищих навчальних медичних закладах України.

Результати дисертаційного дослідження з позитивним діагностичним ефектом впроваджені в практичну діяльність Сумського, Тернопільського, Полтавського та Львівського обласних патологоанатомічних бюро, у навчальний

процес на кафедрах патологічної анатомії у низці вищих навчальних закладів України (ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці), Харківський національний медичний університет, ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава), медичний факультет Ужгородського національного університету, медичний інститут СумДУ).

Відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертація Резника Андрія Васильовича «МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПАПІЛЯРНОГО РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ З БІОМІНЕРАЛІЗАЦІЄЮ», що представлена до офіційного захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія, є завершеною самостійно виконаною працею, в якій отримані нові дані, що в сукупності вирішують актуальну науково-практичну задачу суттєвого значення для патологічної анатомії, а саме – морфологічної діагностики ПРЩЗ та встановлення значення біомінералізації в морфогенезі, діагностиці та прогнозу перебігу цих пухлин.

За актуальністю, сучасним методичним рівнем виконання, новизною і практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю наукових положень, висновків і рекомендацій, їх достовірністю і повнотою викладу в опублікованих працях дисертаційна робота Резник А.В. «МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПАПІЛЯРНОГО РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ З БІОМІНЕРАЛІЗАЦІЄЮ» повністю відповідає пункту 11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567 стосовно дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Завідувач кафедри патологічної анатомії

Харківської медичної академії післядипломної освіти

доктор медичних наук, професор

Підпис _____ засвідчує
Вчений секретар

І.І. Яковцова

