

ВІДГУК

**офіційного опонента професора Захарцевої Любов Михайлівни,
на кандидатську дисертацію Вариводи Олени Юріївни «Поліпозні
захворювання товстої кишки: клініко-морфологічні особливості та
прогнозування перебігу», подану у спеціалізовану вчену раду Д 64.600.03 при
Харківському національному медичному університеті МОЗ України на
здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю
14.03.02 – патологічна анатомія.**

Актуальність теми дисертації.

Темпи росту показників захворюваності на рак товстої кишки за останнє десятиріччя значно виросли. Тому зрозуміла велика увага з боку науковців світу до цього питання. Особливістю раку товстої кишки є низька ефективність до консервативних методів лікування, тому дуже важлива діагностика цієї патології на ранніх етапах формування раку. Поглибились наші знання щодо механізмів канцерогенезу, прогресування пухлини.

Визначення молекулярних особливостей передракових станів товстої кишки допомагає сьогодні виділити підгрупи хворих, котрі потребують максимальної онконастороженості, та при розвитку раку, будуть мати різний клінічний прогноз та відповідь на хіміотерапію.

Мікросателітна нестабільність, як відображення порушень в системі репарації неспарених основ ДНК, є одним з багатообіцяючих маркерів, які вивчаються в даний час при раку товстої кишки. Доведено, що діагностика та лікування облігатних передракових новоутворів є єдиною дієвою мірою зниження захворюваності та летальності від колоректального раку.

Тому актуальність проведеного дисертаційного дослідження не викликає сумніву, та є корисним і важливим не лише для патологів, але й для онкологів, проктологів, хіміотерапевтів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Робота проведена в рамках науково-дослідної роботи кафедри патологічної анатомії та судової медицини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України «Вивчення патоморфологічних, етіологічних та патогенетичних особливостей захворювань щитоподібної залози, серцево-судинної, травної, сечовидільної та репродуктивної систем і перинатального періоду з метою удосконалення їх морфологічної діагностики», № державної реєстрації 0113U000205, в якій автор був співвиконавцем.

Наукова новизна одержаних результатів. У дисертаційній роботі вперше показано, що гіперпластичні поліпи та аденоми з низьким ступенем дисплазії за наявності в них мікросателітної нестабільності є прекурсорами колоректального раку, в той час як аденоми з високим ступенем дисплазії продемонстрували збережену експресію білків MSH2, MSH6, PMS2 та MLH1. Аденоми з високим ступенем дисплазії набувають злоякісності шляхом хромосомної нестабільності. На підставі виконаних досліджень висунуто гіпотезу, що максимальний ризик мікросателітної нестабільності може мати місце у хворих з гіперпластичними поліпами та аденомами з низьким ступенем дисплазії.

Автором продемонстровано, що пухлинна прогресія аденом різного ступеня дисплазії не є послідовною і не обов'язково проходить всі стадії переходу з дисплазії низького ступеня до дисплазії високого ступеня і пізніше до малігнізації. Доповнено наукові дані про поширення, локалізацію та клініко-морфологічні варіанти поліпозних уражень товстої кишки з безсимптомним перебігом в осіб різного віку і статі. На підставі проведених сучасних морфологічних досліджень встановлено, що імуногістохімічне визначення експресії маркерів системи MMR (mismatch repair) спільно з оцінкою клініко-морфологічних особливостей поліпозного ураження товстої кишки уможливає прогнозування їх перебігу.

Практичне значення одержаних результатів. Результати даної роботи можуть знайти широке застосування в рутинній практиці не лише патологоанатомів, а й лікарів ендоскопічної діагностики, проктологів та онкологів.

Отримані результати дозволяють підвищити якість преморбідної діагностики колоректального раку у пацієнтів з безсимптомним перебігом поліпозного

ураження товстої кишки та розробити і впровадити рекомендації щодо прогнозування розвитку злоякісних трансформацій поліпів. Імуногістохімічне визначення експресії білків системи MMR-s (MSH2, MSH6, MLH1, PMS2) може бути застосовано при первинному скринінгу пацієнтів із синдромом Лінча, з гіперпластичними поліпами та аденомами з низьким ступенем дисплазії, всіх випадків колоректального раку. Мутації генів, що кодують ці білки, важливі у випадках колоректального раку для таргетної терапії та прогнозування перебігу захворювання. Матеріали та результати проведених досліджень впроваджені і використовуються в навчальному процесі кафедри патологічної анатомії Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; кафедри патологічної анатомії і судової медицини Запорізького державного медичного університету; кафедри патологічної анатомії та судової медицини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; кафедри патологічної анатомії Харківського національного медичного університету; у практичну діяльність Комунального закладу Львівської обласної ради «Львівське обласне патологоанатомічне бюро» (КЗ ЛОР ЛОПАБ).

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Достовірність наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, обумовлені адекватно обраними методичними підходами до вирішення поставленої мети і завдань, достатнім обсягом дослідженого архивного матеріалу, використанням адекватних гістологічних, гістохімічних та імуногістохімічних методик та відповідною статистичною обробкою отриманих кількісних показників. Автором проаналізовано консультаційні висновки кафедри патологічної анатомії та судової медицини ЛМНУ за 12 років (за період 2005–2016 роки) щодо 825 поліпозних уражень товстої кишки у 760 пацієнтів та 73 новоутвори (виявлені у 64 автопсійних випадках) товстої кишки з безсимптомним перебігом на поточному матеріалі 200 автопсій, самостійно виконаних на базі КЗ ЛОР ЛОПАБ.

Фактичний матеріал проілюстрований 88 рисунками та 19 таблицями, що повністю відображають обсяг проведених досліджень та дозволяють оцінити весь спектр виявлених змін.

Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях та авторефераті. Основні положення дисертації викладені у 12 опублікованих наукових роботах, серед яких 6 статей, у тому числі 5 з яких - у фахових наукових виданнях України, що включені до міжнародних наукометричних баз; 1 стаття – в іноземному виданні (Німеччина); 6 робіт у матеріалах конгресів та конференцій. Усі праці відображають основний зміст дисертації. Автореферат повністю віддзеркалює зміст дисертації та оформлений згідно чинних вимог.

Структура і зміст дисертації. Дисертація оформлена відповідно до чинних вимог, викладена на 249 сторінках машинопису (основний текст – 148 сторінок), написана державною мовою, має традиційну структуру і складається з вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків.

У вступі дисертант висвітлює актуальність теми, зв'язок із науковими планами та темами, мету та задачі дослідження, наукову новизну, практичне значення роботи, особистий внесок дисертанта, апробацію результатів дисертації, загальні характеристики роботи.

У детальному огляді літератури автор аналізує стан проблеми, посилаючись на найбільш вдалі, сучасні та коректні джерела, що підтверджує важливість обраного дослідження, визначає проблемні питання та окреслює основні напрями їх подальшого вирішення. Дисертант, на основі широкого аналізу даних вітчизняної та зарубіжної літератури визначає проблемні питання поліпозних захворювань товстої кишки та можливостей прогнозування їх перебігу що в подальшому склали основні напрями досліджень дисертаційної роботи. Розділ викладений на 26 сторінках.

У другому розділі автором подається необхідна інформація щодо об'єму досліджуваного матеріалу (як ретроспективного, так і проспективного дослідження), груп та методів дослідження. Використані в роботі морфологічні, в тому числі гісто- та імуногістохімічні методи дослідження є сучасними та дозволяють у повному обсязі розв'язати поставлені завдання. Завершує розділ опис методик статистичного дослідження отриманих даних.

У третьому розділі дисертаційної роботи проведено ретроспективний аналіз біопсійного матеріалу за 12-річний період, з метою встановлення частоти, структури, статеві-вікового розподілу, а також визначення морфологічних особливостей поліпозних уражень товстої кишки. Також дисертантом проаналізовано випадки пацієнтів з вродженими поліпозними синдромами (сімейний аденоматозний поліпоз та синдром Гартнера).

У четвертому розділі детально описана загальна характеристика випадків вперше діагностованих поліпозних новоутворів товстої кишки на підставі проспективного автопсійного дослідження 200 померлих від соматичних захворювань (без скарг з боку шлунково-кишкового тракту) з встановленням частоти, локалізації, структури, статеві-вікового розподілу, а також, розподілу згідно патоморфологічного варіанту ураження. Надалі продемонстрована патогістологічна, гістохімічна та імуногістохімічна характеристика вперше діагностованих гіперпластичних поліпів. Наведені, проілюстровані основні патоморфологічні характеристики, які доцільно використовувати при прогнозуванні перебігу даних новоутворів.

У п'ятому розділі роботи наведено данні щодо проведеного гістологічного, гістохімічного та іміногістохімічного дослідження аденом товстої кишки з дисплазією високого та низького ступенів при їх безсимptomному перебігу і аденокарцином різного ступеня диференціації.

У шостому розділі дисертації представлено особливості мікросателітної нестабільності і розподілу експресії білків системи MMR (mismatch repair) в поліпах товстої кишки та їх значення у розвитку колоректального раку на матеріалі проспективного дослідження.

Результати роботи в розділах власних досліджень викладені в логічному зв'язку. Вони є переконливими, достатньо ілюстрованими та добре сприймаються при читанні. Кожний розділ містить патоморфологічні співставлення, що підкреслює значення проведених досліджень для клінічної практики. У кінці кожного із розділів власних досліджень сформульовані проміжні висновки та наведено перелік публікацій автора, де знайшли відображення результати дисертаційної роботи.

У цьому розділі представлено аналіз та узагальнення результатів дослідження із врахуванням позицій даних світової літератури. Крім того, виділено певні морфологічні критерії прогнозування перебігу поліпозних новоутворів товстої кишки, які дозволяють об'єктивно обґрунтувати оптимальну діагностично-лікувальну тактику курації таких пацієнтів. У цілому узагальнення є науково обґрунтованим та логічно виваженим й справляє переконливе враження. Розділ викладено відповідно із послідовністю завдань роботи та окремих розділів дослідження на 16 сторінках комп'ютерного тексту.

Дисертаційна робота завершується 6 висновками, які є обґрунтованими, відображають основні положення дисертаційної роботи, логічно витікають з аналізу та узагальнення дослідження, повністю відповідають меті та завданням дослідження.

Завершують дисертацію три практичні рекомендації, які дозволяють підвищити якість преморбідної діагностики колоректального раку у пацієнтів з безсимптомним перебігом поліпозного ураження товстої кишки та розробити і впровадити рекомендації щодо прогнозування розвитку злоякісних трансформацій поліпів.

Список використаних джерел містить 274 посилань, у тому числі 221 - іноземних авторів. Додатки включають копії актів впровадження, відомості про апробацію результатів дисертації, перелік опублікованих праць за темою дисертації.

Зауваження та побажання до дисертації щодо її змісту та оформлення. За науковою новизною та її практичним значенням дисертаційна робота Вариводи О.Ю., у цілому, справляє дуже добре враження.

Кілька зауважень, які носять непринциповий характер:

- в деяких випадках не правильно використані терміни. Наприклад, «експресія генів системи репарації неспарених нуклеотидів» (сторінка 5), замість експресії білків цих генів. Тому, що імуногістохімічні дослідження дозволяють виявити тільки білки або білкові комплекси (антигени).

- в тексті дисертації використано багато скорочень, які не включені у перелік умовних позначень.

- зустрічаються терміни, що не є загально прийнятими. На приклад, «новотвори» (стр. 4), «поліпи пухлинної природи», «поліпи не пухлинної природи» (стр 94).

В процесі рецензування роботи виникли декілька дискусійних запитань:

1. Імуногістохімічне дослідження проводилось на не великій кількості хворих у підгрупах (до 7 випадків). Як Ви , чи не вплинуло це на результати дослідження?

2. У описаному випадку синдрому Гарднера у дівчинки 16 років пухлина GIST, що підтверджена позитивною реакцією с-KIT , не мала експресії CD34. Чи має відсутність експресії CD34 прогностичне значення?

Висновок про відповідність дисертації вимогам, які пред'являються до наукового ступеня кандидата медичних наук. За своїм змістом, науковою новизною, практичною цінністю і отриманими науковими результатами дисертаційна робота Вариводи Олени Юріївни «Поліпозні захворювання товстої кишки: клініко-морфологічні особливості та прогнозування перебігу», є завершеним науковим дослідженням, що присвячене вирішенню актуального завдання клінічної патологічної анатомії - удосконалення патоморфологічної діагностики поліпів товстої кишки з визначенням оптимальних діагностичних морфологічних критеріїв прогнозування їх перебігу.

Таким чином, дисертація Вариводи О.Ю. «Поліпозні захворювання товстої кишки: клініко-морфологічні особливості та прогнозування перебігу» є завершеною самостійною науковою працею і за своєю актуальністю, новизною та практичним значенням відповідає п.11 “Порядку присудження наукових ступенів”, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24 липня 2013 р. (зі змінами, внесеними Постановами Кабінету Міністрів України №656 від 19.08.2015 року та №1159 від 30.12.2015 року) та Наказу Міністерства освіти і науки України №40 від 12.01.2017 року «Про затвердження вимог до оформлення дисертації» щодо дисертацій на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук, дисертація відповідає спеціальності 14.03.02 —

патологічна анатомія, а її автор заслуговує на присвоєння наукового ступеня кандидата медичних наук.

Офіційний опонент

Завідувач кафедри патологічної анатомії №1

Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

доктор медичних наук, професор

Захарцева Л.М.



Підпис

ЗАСВІДЧУЮ
ВЧЕНІЙ СЕКРЕТАР УНІВЕРСИТЕТУ
Л. М. Захарцева
" 06 " 20 19 р.