

ВІДГУК

**офіційного опонента доктора медичних наук, доцента, професора кафедри патологічної анатомії Харківського національного медичного університету
Мирошніченка Михайла Сергійовича на дисертаційну роботу
Лисака Андрія Васильовича «Морфологічна будова, рівень диференціювання, проліферативна та метаболічна активність плоскоклітинних карцином орофарингеальної ділянки», поданої на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина» до спеціалізованої вченої ради ДФ 26.613.032 при Національному університеті охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України, створеної відповідно до наказу МОН України від 03.03.21 № 280.**

Актуальність теми дисертації

Злоякісні пухлини орофарингеальної ділянки є актуальною проблемою сучасної медицини, на долю яких, згідно даних світової статистики, припадає близько 3% серед усіх випадків злоякісних пухлин. Зареєстровано щорічне збільшення показників захворюваності та смертності на злоякісні пухлини орофарингеальної зони. У структурі причин смертності від злоякісних новоутворень пухлини орофарингеальної зони посідають 8 місце.

Злоякісні пухлини орофарингеальної ділянки є досить гетерогенною групою, враховуючи їх локалізацію, проте морфологічно в більш ніж 90% випадків вони представлені плоскоклітинними карциномами різного ступеня диференціювання.

Точна морфологічна діагностика плоскоклітинних карцином орофарингеальної ділянки з подальшим визначенням їх ступеня диференціювання має визначальне лікувальне та прогностичне значення. Важливе значення для вибору такти лікування хворого з подальшим розрахунком прогнозу відіграє також визначення локалізації пухлини, її глибини інвазії та розмірів. Відомі на сьогоднішній день морфологічні критерії не дозволяють в повній мірі провести верифікацію та градування карцином орофарингеальної зони. Існуючі критерії морфологічної діагностики та визначення ступеня диференціювання плоскоклітинних

карцином орофарингеальної ділянки не враховують рівень метаболічної активності пухлинних клітин, що є вкрай важливим.

Таким чином, удосконалення існуючих та пошук нових морфологічних критеріїв діагностики плоскоклітинних карцином орофарингеальної ділянки є важливим питанням. Наведене свідчить, що дисертаційне дослідження Лисака Андрія Васильовича є актуальним і своєчасним як у науковому, так і в практичному аспектах.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами

Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри патологічної та топографічної анатомії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика «Наукове обґрунтування сучасної патоморфологічної діагностики та встановлення клініко-морфологічних відповідностей при різних захворюваннях» (держреєстрація №0116u007906, 2016-2020 рр.). Автор був співвиконавцем вище зазначеної науково-дослідної роботи.

Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Робота виконана на сучасному науково-методологічному рівні з дотриманням міжнародних вимог біоетики. Автором проведено дослідження на достатньому за обсягом клінічному матеріалі, що був представлений операційним матеріалом від 121 хворого з плоскоклітинною карциномою орофарингеальної ділянки різного ступеня диференціювання (високодиференційований варіант у 22 випадках, помірнодиференційований варіант у 45 випадках, низькодиференційований варіант у 54 випадках). Дисертантом під час виконання дослідження вдало було використано гістологічні (забарвлення гематоксиліном та еозином) та імуногістохімічні (Ki-67, фосфогістон H3, CD3, CD20) методи, а також позитронно-емісійну томографію з комп'ютерною томографією. Поставлені автором завдання

дослідження вирішені і проаналізовані на сучасному науковому рівні. Статистичний аналіз отриманих автором результатів забезпечений застосуванням переконливих та достатніх за об'ємом статистичних методів дослідження, що обумовлює вірогідність висвітлених у роботі положень та висновків. Робота достатньо ілюстрована рисунками і таблицями, що суттєво полегшує сприйняття матеріалу. Висновки та практичні рекомендації дисертаційної роботи відповідають її завданням, є достатніми за обсягом і в повній мірі базуються на отриманих результатах.

Таким чином, все вище перераховане дозволяє стверджувати, що ступінь обґрунтованості положень та висновків, сформульованих у дисертації, не викликає сумнівів.

Наукова новизна одержаних результатів

Автором в дисертаційній роботі вирішується актуальне питання патологічної анатомії щодо сучасних морфологічних методів діагностики, критеріїв верифікації та градування плоскоклітинних карцином орофарингеальної ділянки різного ступеня диференціювання.

Автором уперше проведено морфологічний аналіз плоскоклітинних карцином орофарингеальної ділянки різного ступеня диференціювання, враховуючи їх гістологічну будову, рівень ороговіння, поліморфізм ядер, кількість мітозів, вид інвазії, вираженість інфільтрації строми пухлини лімфоцитами, з подальшим визначенням метаболічної активності пухлинних клітин шляхом використання результатів позитронно-емісійної томографії з комп'ютерною томографією. Автором уперше визначено збільшення метаболічної активності пухлинних клітин зі зниженням ступеня диференціювання плоскоклітинних карцином орофарингеальної ділянки.

Під час проведеного дослідження автором уперше встановлено зростання кількості мітозів у пухлинних клітинах та їх проліферативного потенціалу зі зниженням ступеня диференціювання плоскоклітинної карциноми орофарингеальної ділянки.

Автором розширені морфологічні діагностичні критерії визначення ступеня диференціювання плоскоклітинних карцином орофарингеальної ділянки. Так, наявність у зразку 50% клітин, що експресують Ki-67, дозволяє визначити помірний та низький рівень диференціювання пухлини. Наявність у зразку 4 мітозів, визначених за допомогою маркера фосфогістон H3, вказує на помірний та низький рівень диференціювання пухлини. Перевищення значення коефіцієнта максимального поглинання радіофармпрепарату більше 14 свідчить про помірний рівень диференціювання, а при перевищенні значення 17,2 – про низький рівень.

Автором також уперше доведено, що інфільтрація імунними клітинами (CD3, CD20) стромы плоскоклітинної карциноми не впливає на метаболічну активність пухлинних клітин.

Теоретичне та практичне значення результатів дослідження

Одержані автором результати можуть бути корисними під час написання навчально-методичної, наукової літератури, а також в учбовому процесі в медичних навчальних закладах.

Дані щодо морфо-функціональних особливостей плоскоклітинних карцином орофарингеальної ділянки різного ступеня диференціювання рекомендовано використовувати лікарям-патологоанатомам у своїй практичній діяльності, що призведе до об'єктивізації та удосконалення морфологічної діагностики даних пухлин. Запропоновано проведення імуногістохімічного дослідження з використанням маркеру фосфогістон H3 для більш точного (порівняно з Ki-67) визначення рівня диференціювання орофарингеальних карцином.

Результати дисертаційної роботи широко впроваджені у практичну діяльність патологоанатомічних закладів, а також у науково-педагогічну роботу профільних кафедр вищих навчальних закладів України. Так, результати дослідження впроваджені в навчальний процес на кафедрі патологічної анатомії ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», на

кафедрі патологічної анатомії Харківського національного медичного університету, на кафедрі патологічної анатомії Харківської медичної академії післядипломної освіти, на кафедрі патологічної анатомії та судової медицини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, на кафедрі патологічної анатомії і судової медицини Запорізького державного медичного університету, на кафедрі патологічної анатомії Івано-Франківського національного медичного університету, на кафедрі патологічної анатомії медичного інституту Сумського державного університету, на кафедрі патологічної анатомії, судової медицини та права Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, на кафедрі військової хірургії Української військово-медичної академії, на кафедрі патологічної та топографічної анатомії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, у роботу патологоанатомічного центру Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» (м. Київ), військового госпіталю (Київська обл., м. Ірпінь), військового госпіталю (м. Чернігів), військового госпіталю (Чернігівська обл., смт. Десна), Комунального некомерційного підприємства «Госпіталь Печерський» (м. Київ), Військово-медичного клінічного центру Північного регіону (м. Харків), патологоанатомічної лабораторії Військово-медичного клінічного центру Західного регіону (м. Львів).

Повнота викладу матеріалу дисертації в опублікованих працях

Матеріали дисертаційної роботи Лисака А.В. викладені в 9 наукових працях, зокрема, у 5 статтях, з яких 4 надруковані в наукових фахових виданнях України, 1 стаття у закордонному періодичному виданні, 4 тезах доповідей на Всеукраїнських науково-практичних конференціях та з'їзді.

Опубліковані наукові праці в повній мірі віддзеркалюють обсяг та зміст матеріалу дисертаційної роботи.

Структура і зміст дисертації

Дисертаційна робота написана державною мовою на 238 сторінках комп'ютерного тексту. Робота побудована за загальноприйнятим планом та оформлена відповідно до існуючих вимог, складається з анотацій українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», трьох розділів власних досліджень, розділу аналізу та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Дисертація проілюстрована 20 таблицями, 49 рисунками, з яких 24 мікрофотографії. Список використаних джерел включає 279 найменувань вітчизняних та зарубіжних авторів (23 – кирилицею, 256 – латиницею).

В *анотаціях* стисло представлені основні результати проведеного дослідження із зазначенням наукової новизни і практичного значення.

У *вступі* визначена актуальність вибраного автором напрямку дослідження, зазначений зв'язок дисертаційної роботи з науково-дослідною роботою Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, чітко сформульована мета та визначені завдання дослідження, зазначені об'єкт, предмет та методи дослідження. Представлено також інформацію щодо наукової новизни та практичного значення одержаних результатів, впровадження матеріалів дослідження, апробації результатів дослідження, кількості опублікованих наукових праць, обсягу та структури дисертації.

Перший розділ дисертаційної роботи присвячений огляду літератури з досліджуваної проблеми. Даний розділ складається з п'яти підрозділів. У огляді літератури представлені сучасні уявлення щодо етіопатогенезу розвитку плоскоклітинних карцином орофарингеальної ділянки, особливостей локалізації та прогнозу виживання хворих з даною патологією. Докладно проведено аналіз відомих класифікацій орофарингеальних карцином. Автором також висвітлено основи, переваги та недостатки позитронно-емісійної

томографії та комп'ютерної томографії, а також переваги одночасного використання даних методик. Особливу увагу в огляді літератури автор приділив питанням визначення проліферативного потенціалу клітин плоскоклітинної карциноми орофарингеальної ділянки. Проведений аналіз даних літератури свідчить, що дисертант ретельно опрацював сучасну літературу, яка стосується предмету дисертаційного дослідження. Завершується огляд літератури висновком стосовно подальших перспективних досліджень з вибраного напрямку.

У *другому розділі* «Матеріали та методи дослідження» автором докладно представлено аналіз клінічного матеріалу та розподіл його на групи. Детально описані застосовані гістологічні, імуногістохімічні методи, а також ретельно описаний метод позитронно-емісійної томографії з комп'ютерною томографією. Даний розділ також віддзеркалює застосовані автором сучасні методи математично-статистичного аналізу. Використані автором високоінформативні методи дослідження дозволили йому отримати достовірні та науково-обґрунтовані висновки.

Третій розділ дисертації складається з двох підрозділів, присвячений вивченню морфологічних особливостей плоскоклітинних орофарингеальних карцином з подальшим визначенням їх ступеня диференціювання, для чого були використані особливості гістологічної будови пухлини, рівень ороговіння, поліморфізм ядер, кількісні характеристики мітозів, вид інвазії пухлини, вираженість запальної реакції стромы. В подальшому автор співставив визначені морфологічні особливості орофарингеальних карцином різного ступеня диференціювання з результатами позитронно-емісійної томографії з комп'ютерною томографією, що дозволило йому визначити цікаву закономірність: зі зниженням ступеня диференціювання плоскоклітинних карцином збільшувалась метаболічна активність їх клітин.

Четвертий розділ власних досліджень присвячений вивченню імуногістохімічного профілю орофарингеальних карцином. Даний розділ

складається з чотирьох підрозділів. В першому підрозділі, використовуючи маркер проліферації Ki-67, автором показано зростання проліферативного потенціалу клітин орофарингеальної плоскоклітинної карциноми зі зниженням її ступеня диференціювання. В другому підрозділі вивчена мітотична активність пухлинних клітин, використовуючи маркер фосфогістон H3, і встановлено зростання кількості мітозів у пухлинних клітинах зі зниженням ступеня диференціювання плоскоклітинної карциноми. В третьому підрозділі автор проводив типування імунних клітин інфільтрату строми пухлини, використовуючи маркери CD3 і CD20, з подальшим співставленням з результатами позитронно-емісійної томографії з комп'ютерною томографією. В результаті проведеного аналізу було встановлено, що інфільтрація імунними клітинами (CD3, CD20) строми карцином не впливає на метаболічну активність пухлинних клітин. В четвертому підрозділі автором проведено кластерний аналіз з метою визначення статистичної одноманітності визначених груп хворих з орофарингеальними карциномами.

В *п'ятому розділі*, який складається з чотирьох підрозділів, автором було проведено порівняння гістологічної будови пухлин з результатами експресії маркера проліферації Ki-67, з результатами імуногістохімічного дослідження з маркером рHНЗ, з результатами позитронно-емісійної томографії з комп'ютерною томографією. Проведено також порівняння особливостей експресії маркерів Ki-67, рHНЗ та результатів позитронно-емісійної томографії з комп'ютерною томографією. Проведений автором порівняльний аналіз було здійснено за допомогою побудови ROC-кривих.

У *шостому розділі*, який є завершальним, автор з розумінням та знанням піднятої проблеми проводить аналіз отриманих результатів, порівнює їх з даними інших авторів, піднімає дискусійні питання та адекватно їх вирішує. В даному розділі сконцентровані основні найбільш важливі положення.

Висновки та практичні рекомендації логічно виходять з результатів дослідження та відповідають поставленим задачам дослідження, об'єктивно відображають отримані результати.

Список використаних джерел оформлений відповідно до існуючих вимог. Основна частина джерел є сучасною.

У *додатках* автором наведено акти впровадження, список публікацій за темою дисертації, відомості про апробацію результатів дослідження на науково-практичних конференціях і з'їзді.

Порушень академічної доброчесності не виявлено.

Недоліки дисертації щодо її змісту і оформлення

Дисертаційна робота Лисака Андрія Васильовича є самостійним завершеним науковим дослідженням, яке в цілому можна оцінити позитивно. Принципових недоліків щодо змісту, структури, оформлення представлена дисертація не має. Разом із загальною позитивною оцінкою даної роботи хочу відмітити такі зауваження: зустрічаються стилістичні та орфографічні помилки; деякі таблиці дещо громіздкі; дещо завищений за об'ємом огляд літератури; в списку використаних джерел зустрічаються застарілі джерела. Перелічені недоліки не зменшують цінність роботи, не мають принципового характеру та не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

У процесі рецензування виникли наступні запитання:

1. Чим Ви можете пояснити виявлене Вами превалювання розвитку плоскоклітинних карцином орофарингеальної ділянки у чоловіків порівняно з жінками?

2. Яку Ви використовували методику для оцінки рівня диференціювання орофарингеальних карцином? Чим був обумовлений Ваш вибір?

3. При дослідженні клітинної інфільтрації стромы орофарингеальних карцином Ви досліджували імуногістохімічно загальну популяцію Т-лімфоцитів та В-лімфоцитів. Чому Ви не проводили типування клітин макрофагального ряду в стромі карцином?

Висновок

Дисертаційне дослідження Лисака Андрія Васильовича є самостійною, завершеною науковою працею, яке містить нові науково обґрунтовані результати, які без сумніву мають важливе теоретичне та практичне значення для медицини, що вирішують актуальне питання патологічної анатомії щодо удосконалення морфологічної діагностики та градування карцином орофарингеальної ділянки на підставі застосування результатів дослідження.

Дисертаційна робота Лисака Андрія Васильовича за темою «Морфологічна будова, рівень диференціювання, проліферативна та метаболічна активність плоскоклітинних карцином орофарингеальної ділянки» за своєю актуальністю, науковою новизною, обсягом проведеного дослідження, обґрунтованістю, достовірністю, глибиною узагальнень, висновків і практичних рекомендацій відповідає пункту 10 Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 06.03.2019 р. №167 та Вимогам до оформлення дисертації, затверджених наказом МОН України від 12.01.2017 р. №40, які пред'являються до дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня доктора філософії, а її автор заслуговує на присудження йому наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

**Доктор медичних наук, доцент,
професор кафедри патологічної анатомії
Харківського національного
медичного університету**



М.С. Мирошніченко