

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора

Глузман Данила Фішелевича

на дисертаційну роботу **Мариненко Світлани Вячеславівни**

«Диференційна цитологічна діагностика аденокарциноми, мезотеліоми та реактивного серозиту»,

представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду Д 26.613.03 при
Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика
МОЗ України

на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю

14.01.39 – клінічна лабораторна діагностика

222 «Медицина»

Актуальність теми дисертації. Цитологічна діагностика злоякісних новоутворень при вивченні ексудатів із серозних порожнин належить до найбільш важливих і складних розділів клінічної лабораторної діагностики. Накопичення рідини в плевральній і черевній порожнині спостерігається при різних патологічних процесах. Уточнення характеру ексудату (доброякісний чи злоякісний) потребує мікроскопічного вивчення спеціально виготовлених цитологічних або гістологічних препаратів із осаду. Найголовнішим завданням при цьому є визначення різних за своєю природою клітин первинних новоутворень серозних оболонок (мезотеліом), різних за своєю природою клітин при метастазах гемостатичного та лімфогенного походження, клітинних елементах при реактивних, специфічних та неспецифічних запальних процесах. Слід зазначити, що в достатньо високому відсотку випадків діагноз злоякісної пухлини встановлюється вперше саме при цитологічному дослідженні ексудатів.

Великий внесок у діагностику злоякісних новоутворень при вивченні ексудатів із серозних порожнин в минулому був внесений вітчизняними фахівцями (А. Я. Альтгаузен, Д. Н. Яновський, М. А. Чепелева, А. М. Мельник). В останні роки все ширше в дослідженні ексудатів почали використовуватись імуноцитохімічні методи дослідження з використанням панелі моноклональних

антитіл до відповідних гістогенетичних маркерів. Це в значній мірі підвищує науковий рівень і точність виконання відповідних діагностичних досліджень.

Дисертаційна робота С.В. Мариненко є одним із перших в Україні подібних досліджень.

Проведене дисертантом дослідження актуальне, оскільки проблема цитологічної діагностики ексудатів набуває особливого значення у зв'язку з загальним переосмисленням діагностики та лікувальної тактики стосовно даного захворювання, оскільки воно уражає працездатне населення, впливає на соціально-економічні, демографічні показники, якість життя хворих. Практична значущість проблеми цитологічної діагностики ексудатів наразі визначається, по-перше, наявним зростанням частоти злоякісних новоутворень серозних оболонок; по-друге, збільшенням діагностичних помилок цитологічної діагностики ексудатів; по-третє, необхідністю удосконалити цитологічну диференційну діагностику метастазів аденокарциноми, мезотеліоми та реактивного серозиту шляхом використання сучасних морфологічних методів дослідження.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами. Дисертаційна робота С.В. Мариненко, виконана в Національному інституті раку (НІЗ) і є фрагментами державних НДР «Удосконалити морфологічну діагностику новоутворень яєчника з використанням комплексу сучасних цитологічних і гістологічних досліджень» (ВН.14.01.07.135-12; номер державної реєстрації 0112U000022; 2012–2014 рр.); «Розробити комплексну цитологічну діагностику пухлин підшлункової залози, печінки за допомогою сучасних цитологічних досліджень» (ВН.14.01.07.155-15; номер державної реєстрації 0115U000809; 2015–2017 рр.).

Робота побудована за загальноприйнятою схемою, викладена на 130 сторінках машинописного тексту і складається з вступу, анотації, огляду літератури (26 стор. м. п.), розділу «Матеріалів і методів досліджень», трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних 155 джерел (62 кирилицею та 92 латиницею). Дисертаційна робота ілюстрована 23 рисунками, 8 таблицями.

Робота написана непоганою літературною мовою, легко читається, рисунки і таблиці наглядно ілюструють і документують опис отриманих результатів.

У вступі автор аналізує стан проблеми, наводить дані, які стали основою для формулювання цілей та задач дослідження – вивчити на сучасному рівні цитоморфологічні та імуноцитохімічні ознаки клітин аденокарцином, мезотеліом і клітин при реактивних серозитах, встановити ефективність комплексного підходу з метою підвищення результативності діагностичних досліджень.

В огляді доступної літератури автор демонструє глибоку обізнаність із сучасним станом світової та вітчизняної цитоморфологічної діагностики та досягненнями в галузі. До аналізу залучено класичні керівництва, атласи та найбільш значимі джерела за останніх 10 років, в яких висвітлюються питання морфофункціональних особливостей мезотеліальних клітин при різних патологічних процесах, гістогенетичних маркерів злоякісно трансформованих епітеліальних клітин, лімфоцитів, гістіоцитів / макрофагів та інших клітин, які виявляються в ексудатах із серозних порожнин. Аргументовано розглядаються першоджерела, присвячені розкриттю вибраної наукової проблеми, наголошується на відсутності робіт, у яких представлені сучасні аспекти доказової медицини – високоінформативні та високодостовірні способи цитологічної діагностики ексудатів. Обґрунтовується необхідність ґрунтованого

на об'єктивних критеріях, багатофакторного аналізу, стану пухлини для оцінки її властивостей та прогнозу.

У розділі «Матеріали та методи дослідження» детально висвітлюються обсяг матеріалу, методи цитологічного дослідження, вимагаючи забарвлення цитологічних препаратів, принципи та етапи виконання імуноцитохімічних реакцій та фарбування розчином срібла за загальноприйнятою методикою за W.M. Howell, D.A. Black та в модифікації Л.С. Болгової, Т.М. Туганової, І.С. Кузіної (2001), з урахуванням рекомендацій щодо питань стабілізації розчину срібла за Z. Likovsky, K. Smetana. Особлива увага зосереджена на використаних методах статистичного аналізу та підходах щодо побудови моделей, які дозволяють визначати, зіставляти та порівнювати ефективність кожного з методів цитологічного дослідження для умотивованого вибору найбільш перспективного.

У розділі 3 «Особливості традиційної цитологічної діагностики первинних та вторинних уражень серозних порожнин» представлено цитоморфологічні ознаки, які вивчали в забарвлених за методом Паппенгейма препаратах й оцінювали за «Схемою цитологічних ознак для формалізованої оцінки якісного та кількісного складу клітин», з урахуванням біля 60 основних цитоморфологічних градацій. Вивчали розмір, форму, тинкторіальні особливості цитоплазми, ядра та ядерець у пухлинних та мезотеліальних клітинах. Визначення структурних ознак клітин і їх компонентів в кожному випадку проводили в 100 клітинах і в найбільш характерних для кожного спостереження полях зору. В цьому розділі представлені й систематизовані характерні ознаки для аденокарцином, мезотеліом та реактивного серозиту, виражені в кількісних параметрах і статистично обчислені та проаналізовані.

У розділі 4 «Цитологічна діагностика аденокарциноми, мезотеліоми та реактивного серозиту на основі імуноцитохімії» констатовані імуноцитохімічні ознаки, які були виявлені в клітинах аденокарциноми, мезотеліоми та

реактивного серозиту. Автор наголошує, що для аденокарциноми, перш за все характерна експресія епітеліального антигену Ber-EP4, епітеліального мембранного антигену (EMA), раково-ембріонального антигену (PEA); для мезотеліоми – панцитокератинів (AE1/AE3), калретиніну, віментину, цитокератину 5/6; для реактивного мезотелію – віментину і калретиніну.

Розділ 5 «Диференційна діагностика мезотеліоми та реактивного серозиту на основі морфофункціональних типів ядерцевоутворюючих регіонів хромосом» присвячений аналізу стану ядерцевих організаторів в ядрах клітин мезотеліоми та реактивного мезотелію. Продемонстровано, що визначення морфофункціональних типів ядерцевоутворюючих регіонів хромосом дозволяє визначити характер патологічного процесу в серозній порожнині в найбільш складних для цитологічної діагностики випадках і, зокрема, мезотеліоми, для клітин якої характерним є вміст компактних ядерць, перехідних нуклеолонемних типів порівняно з реактивним мезотелієм.

Аналізуючи й узагальнюючи результати роботи, автор підбиває підсумки виконаного дослідження, зіставляє одержані власні результати з даними літератури, що підтверджує біологічний сенс і практичне значення виявлених особливостей аденокарциноми, мезотеліоми та реактивного серозиту.

Висновки дисертаційної роботи достовірно відображають одержані результати, свідчать про закінченість наукової роботи, віддзеркалюють її загальнотеоретичний характер, є логічним вирішенням кожного сформульованого завдання дослідження та підтверджують досягнення мети роботи. Все вищезазначене дозволило дисертанту внести вагомий внесок у розв'язання наукової проблеми з оптимізації диференціювання аденокарцином, мезотеліом та реактивного серозиту.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, а також вірогідність одержаних результатів. Основні положення дисертаційної роботи, висновки, практичні рекомендації обґрунтовані за результатами дослідження достатньої кількості матеріалу хворих з метастатичними та первинними ушкодженнями серозних оболонок і з реактивними серозитами, реалізованого з розподілом досліджуваного матеріалу на репрезентативні групи та з використанням доцільних, сучасних патоморфологічних методів, із залученням імуноцитохімічного та методу вивчення морфофункціональних типів ядерцевоутворюючих регіонів хромосом. Достовірність висновків досягнута завдяки використанню сучасних методів статистичної обробки інформації та достатньою кількістю спостережень.

Автором вивчені цитологічні препарати від 104 хворих, з-поміж яких з аденокарциною 34, з мезотеліомою – 28, з наявністю ексудатів, які мають реактивний характер, – 42 пацієнти. Представлені мікрофотографії віддзеркалюють морфологічні, імуноцитохімічні ознаки та морфофункціональні типи ядерцевоутворюючих регіонів хромосом в ядрах клітин аденокарциноми, мезотеліоми та реактивного мезотелію. Наведені в роботі мікрофотографії, таблиці та графіки підтверджують і обґрунтовують викладені основні положення та висновки. Кількісна обробка одержаних результатів проведена із застосуванням загальновизнаних і новітніх прийомів, є основою для вірогідності наукових положень та є елементом доказової медицини.

Висновки дисертаційної роботи обґрунтовані та достовірні, базуються на значному фактичному матеріалі, узагальненому за допомогою адекватних статистичних методів, є вагомими, новими і одержані автором вперше.

Новизна дослідження та одержаних результатів. Дисертантом вперше показана висока ефективність поєднання використання комплексу

цитоморфологічних, імуноцитохімічних та цитогенетичних методів для уточнення природи неопластичних клітин і проведення диференційної діагностики метастазів аденокарцином в плевральну та черевну порожнину, мезотеліоми і реактивного мезотелію.

Вперше проведена оцінка кількісних цитоморфологічних змін клітин аденокарциноми, мезотеліоми та реактивного мезотелію.

Практичне значення результатів дослідження. При одночасному застосованні цитологічного та імуноцитохімічного методів на традиційних цитологічних препаратах ексудатів значно підвищується ефективність диференційної цитологічної діагностики аденокарциноми, мезотеліоми та реактивного серозиту. Використання оптимальної панелі антитіл при одночасному поєднанні цитологічного та імуноцитохімічного методів можливо відтворити в переважній більшості лікуально-діагностичних лабораторій.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях. Основні положення дисертаційної роботи повністю викладені у 20 наукових публікаціях: 8 статей у наукових фахових виданнях України та 1 – в зарубіжному, 10 – тез конгресів, з'їздів, конференцій; одержано 1 патент України на корисну модель, підготовлено 1 методичні рекомендації. Основні положення роботи було оприлюднено на чисельних конференціях, симпозіумах, конгресах.

Автореферат складений відповідно до змісту, в ньому викладено основні матеріали дисертаційної роботи, головні положення, висновки і практичні рекомендації. Автореферат дисертації, наведені публікації цілком ідентичні основним положенням дисертації і вичерпно відображають її зміст.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення. Принципових зауважень щодо структури і змісту дисертації та автореферату

немає. Представлена робота за розділами є логічною та відповідає поставленим завданням дослідження та його визначеним етапам. Матеріали викладені докладно та послідовно. Автор в даних розділах робить цікаві узагальнення та висновки. Всі розділи роботи характеризуються виваженою подачею результатів наукового дослідження щодо всіх представлених розділів зауважень немає. Втілені дисертантом методики досліджень дозволили отримати оригінальні й перспективні результати.

Зауваження, що не мають принципового значення і не впливають на загальне позитивне враження від роботи, стосуються назви дисертації. Нам здається, що більш доцільним було б наступне «Цитологічна диференційна діагностика аденокарцином і мезотеліом при дослідженні ексудатів із серозних порожнин». Кількість висновків дисертації (їх налічується шість) могла б бути значно більшою. Вивчений матеріал дозволяє це зробити. Наступні питання:

1. Як оцінювали проліферацію клітин, який з методів був спрямований саме на її оцінку?

2. Відомо, що не завжди імуноцитохімічна реакція в метастазі відповідає такій у первинній пухлині. Ви з таким зустрічались?

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження у практиці. Сформульовані дисертантом за результатами дослідження висновки, практичні рекомендації заслуговують широкого впровадження у діагностичну роботу цитологічних лабораторій в лікувальних закладах онкологічного профілю, у клініко-діагностичних лабораторіях міських лікарень.

Результати дослідження варто впровадити у педагогічний процес при викладанні навчального матеріалу на кафедрах патоморфологічного, онкологічного профілю у вищих навчальних медичних закладах України.

Відповідність дисертації вимогам, які пред'являються до наукового ступеня кандидата медичних наук. Дисертаційна робота Мариненко Світлани

Вячеславівни «Диференційна цитологічна діагностика аденокарциноми, мезотеліоми та реактивного серозиту», що представлена до офіційного захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.39 – клінічна лабораторна діагностика, є самостійним завершеним науковим дослідженням, яка містить нові науково обґрунтовані результати проведених здобувачем досліджень щодо оптимізації визначення диференціювання аденокарцином, мезотеліом та реактивних серозитів, і має практичне значення для клінічної діагностики та онкології.

Дисертаційна робота за методичним рівнем проведеного дослідження, глибиною аналізу результатів, теоретичним і практичним значенням, науковою новизною, обґрунтованістю та достовірністю висновків, повнотою викладення отриманих даних в опублікованих роботах відповідає вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів» затвердженому постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567, які висуваються щодо дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.39 – клінічна лабораторна діагностика.

Завідувач відділу онкогематології

Інституту експериментальної патології,

онкології і радіобіології

імені Р.Є. Кавецького НАН України

доктор медичних наук, професор

Д. Ф. Глузман



Д. Ф. Глузман
В. В. Вовк
М. В. В.