

ВИСНОВОК

про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертації Чижми Руслани Анатоліївни на тему «Патоморфологічна характеристика біомінералізації при злоякісних пухлинах яєчників», поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Характеристика особистості здобувача

Чижма Руслана Анатоліївна у 2020 році закінчила Медичний інститут Сумського державного університету за спеціальністю «Лікувальна справа». У період 2020-2021 років навчалася в інтернатурі в Медичному інституті Сумського державного університету за спеціальністю «патологічна анатомія». Під час студентських років вона постійно займалася науковою роботою у різних гуртках, де демонструвала зацікавленість до науково-дослідницької роботи та неодноразово приймала участь у конференціях, що і стало передумовою зарахування її до аспірантури у 2021 році на кафедру патологічної анатомії Сумського державного університету. Тема дисертаційної роботи була затверджена на засіданні Вченої ради Сумського державного університету Міністерства освіти і науки України (протокол № 4 від 21 жовтня 2021 року).

Основні результати дисертаційної роботи були отримані під час навчання в аспірантурі на базі кафедри патологічної анатомії Сумського державного університету, а також у співпраці з відділом радіаційної біофізики Інституту прикладної фізики Національної академії наук України. Дисертантка проявила глибокий інтерес до проблем обраної теми та продемонструвала високий методологічно обґрунтований рівень наукових досліджень, а також зарекомендувала себе як сумлінний дослідник, який відзначається високою працездатністю, цілеспрямованістю, активністю, відповідальністю, наполегливістю, здатністю планувати та проводити дослідження, вирішувати наукові завдання, опрацьовувати літературу та публікувати отримані результати. Рівень володіння англійською мовою претендентки високий (рівня B2). Індекс Гірша Чижми Р.А. – 1, а кількість цитувань – 13. Під час роботи над дисертаційною роботою здобувачка була виконавцем науково-дослідницької теми. Аспірантка як особисто, так і в співавторстві, опублікувала результати дисертаційного дослідження у 14 наукових працях: 4 статтях, з яких 3 – у наукових фахових виданнях України, 1 – в закордонному журналі, який індексується наукометричною базою Scopus (Q2), 1 – розділ монографії, 9 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій, 5 з яких обліковуються наукометричними базами

даних Scopus та Web of Science.). Здобувачка систематично приймала участь у роботі міжнародних наукових конференцій, де і апробувала основні результати дисертації. Результати, які висвітлені в публікаціях, можуть бути використаними для диференціальної та ранньої діагностики раку яєчників, тощо. Дисертантка провела всі заплановані дослідження, завершила написання дисертаційної роботи, виконала всі вимоги необхідні для захисту результатів з наступним присудження ступеня доктора філософії.

Актуальність теми

Рак яєчників (РЯ) є найпоширенішим онкогінекологічним захворюванням, яке посідає третє місце після раку тіла та шийки матки. Незважаючи на те, що РЯ має нижчий рівень поширеності в порівнянні з раком молочної залози, летальність при даній патології в три рази вища.

Одним з клінічних проявів раку яєчників є патологічна біомінералізація (ПБМ) або кальцифікація, яка притаманна у більшості випадків для серозних аденокарцином та представлена у вигляді псаммомних тілець (ПТ). Відкладення біомінеральних депозитів починається ще на ранніх етапах пухлинного процесу. Встановлено, що наявність біомінеральних утворень при раку яєчників сприяє зростанню показників 5-річної виживаності.

Наявність ПТ слугує достовірною патогномонічною ознакою при діагностиці неоплазій яєчників та виявляються як за допомогою інструментально-діагностичних методів дослідження, таких як ультразвукова діагностика, комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія, так і при гістологічному аналізі.

Все вищезазначене визначає актуальність дисертаційного дослідження Чижми Р.А., метою якого є дослідження особливостей патологічної біомінералізації при раку яєчників.

Виходячи з вище наведеного, представлена дисертаційна робота зосереджена на дослідженні особливостей патологічної біомінералізації при раку яєчників, які можуть бути застосовані в ранній та диференційній діагностиці раку яєчників, а всебічне вивчення їхніх патоморфологічних, структурних та фізико-хімічних властивостей є безперечно актуальними і важливими завданнями.

Зв'язок роботи з науковими програмами та темами

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).

Біоетична експертиза дисертаційних досліджень

Комісія з питань дотримання біоетики при проведенні експериментальних та клінічних досліджень Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету в результаті перевірки наданих матеріалів дисертаційного дослідження «Патоморфологічна характеристика біомінералізації при злоякісних пухлинах яєчників», виконане аспіранткою кафедри патологічної анатомії Сумського державного університету Чижмою Русланою Анатоліївна, погодила експериментальний дизайн (протокол № 1/12 від 08.12.2022 р.) та ухвалила, що дане наукове дослідження відповідає вимогам та типовим положенням наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. «Про затвердження порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і типового положення комісії з питань етики», EU Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells.

Особистий внесок здобувача у виконання дисертаційної роботи

Дисертаційна робота є самостійним завершеним науковим дослідженням. Чижмою Р.А. самостійно створено дизайн дослідження, сформульовано мету та завдання, проведено пошук зразків, виконано гістологічне, гістохімічне, імуногістохімічне та флюоресцентне, морфометричне дослідження зразків пухлинної тканини. Здобувачка самостійно провела пошук та аналіз літературних джерел. Виконала статистичний аналіз отриманих результатів та їх тлумачення, визначення основних положень, які виносяться на захист дисертаційної роботи. Сформулювала висновки та оформила матеріали дисертації.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків та рекомендацій, що сформульовані в дисертації

Основні результати дисертаційної роботи «Патоморфологічна характеристика біомінералізації при злоякісних пухлинах яєчників» є високо обґрунтованими та достовірними, оскільки базуються на аналізі одержаних результатів з використанням достатнього за обсягом досліджуваного матеріалу. Відповідно до поставлених завдань дисертанткою проведено комплекс сучасних досліджень з використанням ультразвукової діагностики,

гістологічних, гістохімічних та імуногістохімічних методів дослідження, сканувальної електронної мікроскопії з енергодисперсійною спектроскопією, просвічувальної електронної мікроскопії, рентгенівської дифракції, морфометричного та статистичного аналізу (параметричний t-критерій Стюдента). Результати вважалися статистично значущими з вірогідністю понад 95 % ($p < 0.05$). Всі розрахунки та графіки були зроблені за допомогою програмного забезпечення Excel з додатком AtteStat (версія 12.0.5). Усі графіки були зроблені за допомогою GraphPad Prism 8.0.1.

Дисертаційне дослідження Чижми Руслани Анатоліївни виконано на високому методичному рівні. Матеріали повністю відповідають вимогам щодо оформлення документації при виконанні дисертацій. Основні наукові положення та висновки логічно впливають з одержаних результатів та є достатньо обґрунтованими. Висновки та положення дисертації відповідають поставленій меті та завданням дослідження.

Наукова новизна результатів

У дисертаційній роботі Чижми Руслани Анатоліївни на тему «Патоморфологічна характеристика біомінералізації при злоякісних пухлинах яєчників» проведено аналіз та характеристику епідеміологічного статусу раку яєчників серед жіночого населення як Сумської області так і України в цілому. Було досліджено групу зразків раку яєчників з патологічною біомінералізацією з використанням ультразвукової діагностики, імуногістохімічної панелі антитіл, а саме остеобластичних, макрофагальних та додаткових маркерів, а також фізико-хімічних методів та морфометрії. Ґрунтуючись на проведеному ультразвуковому дослідженні пацієнтів з раком яєчників та проаналізованих наукових джерелах було встановлено, що патологічні біомінерали менше 200 мкм не візуалізуються за допомогою даного методу діагностики. Було встановлено статистично достовірну різницю експресії таких остеобластичних маркерів, як OPN та SPARC між першою (з патологічною біомінералізацією) та другою (без патологічної біомінералізації) досліджуваними групами. Дослідження експресії макрофагальних маркерів, таких як CD68 (M1-макрофагів) та CD163 (M2-макрофагів) продемонструвало відсутність статистично достовірної різниці між досліджуваними групами. При аналізі експресії Casp3 в досліджуваних групах встановлено достовірну різницю між групою I та II. Також, встановлено накопичення ОС (*Anti-Amyloid Fibrils*) у структурі патологічних біомінералів. При застосуванні фізико-хімічних методів дослідження співвідношення Ca/P в ділянках патологічних біомінералів РЯ відповідало гідроксиапатиту. Вперше було встановлено присутність кальциту

серед мінеральних фаз патологічної біомінералізації РЯ. Морфометричне дослідження показало, що біомінерали в своїй будові мають міжпластинчастий шар та ламели, які в цілому характеризуються, як псаммомні тільця. Отже, біомінеральні включення мають різні структурні особливості, що безпосередньо вказує на різні механізми їх формування та подальший розвиток.

Практичне значення отриманих результатів

За результатами дисертаційного дослідження Чижми Руслани Анатоліївни на тему «Патоморфологічна характеристика біомінералізації при злоякісних пухлинах яєчників» встановлено, що розвиток патологічної біомінералізації починається на ранніх етапах канцерогенезу, що має важливе значення саме в ранній діагностиці пухлин яєчників. Біомінерали розміром більше 200 мкм візуалізуються за допомогою ультразвукового дослідження. 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 відповідали зрілому гідроксиапатиту. Це дозволяє розглядати даний феномен у якості потенційної діагностичної ознаки для ранньої діагностики раку яєчників.

Результати дисертаційного дослідження можуть бути використані в практичній діяльності лікарів-патологанатомів, лікарів-онкологів, лікарів-гінекологів та лікарів-радіологів.

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».

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях, персональний внесок здобувача

Опубліковані матеріали дисертаційної роботи українською та англійською мовами було отримано та опрацьовано за безпосередньої участі здобувачки під керівництвом наукового керівника. 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 ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44.

За матеріалами дисертації здобувачем опубліковано 14 наукових праць: 4 статті, з яких 3 – у наукових фахових виданнях України, 1 – в закордонному журналі, який індексується наукометричною базою Scopus (Q2), 1 – розділ монографії, 9 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій та конгресів, 5 з яких обліковуються наукометричними базами даних Scopus та Web of Science.

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. **Чижма Р. А.**, Біденко М. В., Николенко А. П., Піддубний А. М., Москаленко Р. А. Патологічна біомінералізація при пухлинах яєчників. «Вістник проблем біології і медицини» Випуск 4 (158). 2020 рік, 43-48.
2. **Чижма Р. А.**, Николенко А. П., Піддубний А. М., Москаленко Р. А. Аналіз захворюваності на злоякісні пухлини яєчників у Сумській області в 2014–2018 рр. Морфологія. 2021;15(1):73-8.
3. **Chyzhma R**, Piddubnyi A, Danilchenko S, Kravtsova O, Moskalenko R. Potential Role of Hydroxyapatite Nanocrystalline for Early Diagnostics of Ovarian Cancer. Diagnostics. 2021; 11(10):1741.
4. **Р.А. Чижма**, Р.А. Москаленко. Імуногістохімічне дослідження раку яєчників з патологічною біомінералізацією. «Одеський медичний журнал», 2023 (4).

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

5. **Ruslana Chyzhma**, Roman Moskalenko. PROSPECTS FOR THE USE OF PATHOLOGICAL BIOMINERALIZATION IN THE DIAGNOSIS OF OVARIAN CANCER. The scientific paradigm in the context of technological development and social change: Scientific monograph. Part 2. Riga.Latvia: "Baltija Publishing". 2023. 464 p. ISBN: 978-9934-26-297-5.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. **Chyzhma R.A.**, Soloviov N.O., Sikora V.V., Piddubnyi A.M. The role of psammoma bodies in the ovarian serous adenocarcinoma (literature review). Biomedical Perspectives II: Abstract book of International Scientific Conference of Students. Postgraduates and Young Scientists. Sumy. October 20-22. 2020. – Sumy: Sumy State University. 2020 – 15.
7. **R. Chyzhma**, A. Piddubnyi, A. Stepanenko, S. Danilchenko and R. Moskalenko. "Morphology of Nanocrystalline Calcifications of Ovarian Tumors." 2021 IEEE 11th International Conference Nanomaterials: Applications & Properties (NAP). 2021. pp. 1-4.
8. **Чижма Р.А.**, Піддубний А.М., Степаненко А.О., Данильченко С.М., Москаленко Р.А. Морфологія патологічних біомінералів серозних карцином яєчників. Всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень»; 2021 жовтень 8; Полтава. Полтава: Полтавський державний медичний університет; 2021. с 186-188.
9. **Chyzhma R.**, Litvinec M., Moskalenko R. Morphometrical analysis of serous ovarian carcinoma with Psammoma Bodies. Biomedical Perspectives III: Abstract book of International Medical Conference. Sumy. October 26-28. 2021. – Sumy: Sumy State University. 2021 (3): 92.
10. **R. Chyzhma**, R. Moskalenko. Search for "needles" of hydroxyapatite in the "haystack" of ovarian cancer. Twenty-third Annual Conference YUCOMAT 2022.
11. **R. Chyzhma**, A. Piddubnyi, A. Stepanenko, O. Pylypenko and R. Moskalenko. "The Study of the Nanocrystalline Structure of Psammoma Bodies of Serous Ovarian Carcinoma." 2022 IEEE 12th International Conference Nanomaterials: Applications & Properties (NAP). 2022. pp. NRA03-1-NRA03-4.
12. **Chyzhma R.**, Moskalenko R. Expression of Osteopontin in serous ovarian carcinoma. 35th European Congress of Pathology; 09–13 September 2023 (Dublin, Ireland); Berlin, Germany: Springer. Virchows Archiv: 2023; 483 (Suppl 1):S256.
13. **R. Chyzhma** and R. Moskalenko, "Trace Elements as a Specific Marker for Ovarian Cancer Biomineralization," 2023 IEEE 13th International Conference Nanomaterials: Applications & Properties (NAP), Bratislava, Slovakia, 2023, pp. NRA08-1-NRA08-4, doi: 10.1109/NAP59739.2023.10310855.
14. **Чижма Р. А.**, Москаленко Р. А. Експресія остеобластичних маркерів в тканині раку яєчників з патологічною біомінералізацією. «Актуальні

проблеми патологічної анатомії», 5-6 жовтня 2023 р., «Український науково-медичний молодіжний журнал», №4.

Оцінка мови та стилю дисертації

Матеріали дисертаційної роботи викладено академічною державною мовою чітко і зрозуміло, послідовно за формально-логічною структурою з дотриманням наукового стилю написання, змісту, структури, обсягу та оформлення. Матеріали ілюстровані численними рисунками і таблицями.

Відповідність фаху

Дисертаційна робота повністю відповідає спеціальності 222 «Медицина» з галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

Відсутність (наявність) порушення академічної доброчесності.

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертаційної роботи Чижми Руслани Анатоліївни на тему «Патоморфологічна характеристика біомінералізації при злоякісних пухлинах яєчників», поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» не було виявлено ознак академічного плагіату, автоплагіату, фальсифікації (протокол перевірки роботи на плагіат системою StrikePlagiatism Sumy State University від 16.11.2023р.). Запозичення, виявлені у роботі, оформлені коректно з посиланнями на першоджерела, і не мають ознак плагіату чи навмисних спотворень. Подані до захисту наукові досягнення є власними напрацюваннями аспірантки Чижми Руслани Анатоліївни та не мають ознак порушення академічної доброчесності.

Загальний висновок

Дисертаційна робота Чижми Руслани Анатоліївни на тему «Патоморфологічна характеристика біомінералізації при злоякісних пухлинах яєчників» за актуальністю завдання, методичними підходами, обсягом, ґрунтовністю аналізу та інтерпретацією отриманих даних, повнотою викладу принципових наукових положень, науково-теоретичним та практичним значенням повністю відповідає вимогам п. 6, 7, 8, 9 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12.01.2022 року, а дисертантка, з урахуванням виконання у повному обсязі освітньої складової освітньо-наукової програми та індивідуального плану наукової роботи, заслуговує

присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я»
за спеціальністю 222 «Медицина».

Голова засідання,
директор навчально-наукового
медичного інституту
доктор медичних наук, професор



Андрій ЛОБОДА