

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Власенко Марини Володимирівни, завідувачки кафедри ендокринології Вінницького Національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, на дисертаційну роботу Зелінської Ганни Володимирівни «Цитологічні аспекти радіоїодрезистентності метастазів папілярного раку щитоподібної залози та алгоритм їх передопераційного прогнозування», подану до захисту у Спеціалізовану вчену раду Д 26.558.01 з ендокринології в Державній установі «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України» на здобуття наукового ступеня доктора біологічних наук за фахом - 14.01.14 - ендокринологія

Актуальність теми дисертації, її зв'язок з науковими програмами

Відомо, що на відміну від карцином інших локалізацій, диференційований рак щитоподібної залози у більшості випадків має сприятливий прогноз – летальні випадки фіксують досить рідко, 5-річна виживаність хворих на рак щитоподібної залози складає близько 98,0%, а 20–30-річна виживаність перевищує 90,0%. В переважній більшості випадків для лікування пацієнтів з папілярним раком щитоподібної залози ефективним є застосування радіоїодтерапії. Це можливо завдяки унікальній здатності клітин фолікулярного тиреоїдного епітелію до захоплення та накопичення радіоїоду, який знищує клітини диференційованого раку щитоподібної залози та його метастазів. Успішне застосування радіоїодтерапії в лікуванні хворих на рак щитоподібної залози ускладнюється появою метастазів, клітини яких не мають (або втрачають із часом) здатність до акумуляції радіоїоду та носять назву радіоїодрезистентних. За даними світової літератури, їх поява спостерігається в 4–25% випадків. Радіоїодрезистентні метастази неможливо діагностувати та лікувати за допомогою радіоїоду. Є свідчення, що медіана виживаності у пацієнтів із віддаленими радіоїодрезистентними метастазами знижується до 2,5–3,5 року.

На сьогодні проведено нечисленні дослідження щодо вивчення молекулярних, гістологічних та імуногістохімічних характеристик радіоїодрезистентних метастазів раку щитоподібної залози. Водночас, в науковій літературі не знайдено даних щодо дослідження матеріалу пункційних біопсій та цитологічних характеристик, які можуть корелювати з йоднакопичувальною здатністю папілярного раку щитоподібної залози.

Існують різні системи прогнозування агресії та радіоїодрезистентності папілярного тиреоїдного раку на підставі виявлення гістологічних чинників і оцінки загальних клінічних характеристик пацієнтів. І хоча відомі численні приклади передопераційного прогнозування поведінки пухлин інших локалізацій і рекомендоване визначення на цій підставі адекватної тактики лікування, в Україні та інших країнах досі не було проведено дослідження можливості цитологічного передопераційного прогнозування

радіоїдрезистентності папілярного раку щитоподібної залози. Відсутність наукових даних про особливості клітин радіоїдрезистентних метастазів папілярного раку щитоподібної залози спонукала автора до проведення комплексного дослідження з метою виявлення їх цитологічного, імуноцитохімічного та цитохімічного профілю, на підставі чого можливо розробляти методи передопераційного прогнозування радіоїдрезистентності, в зв'язку з чим тема даної дисертаційної роботи є актуальною та своєчасною.

Дисертаційну роботу виконано в Державній установі «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка» НАМН України згідно з планом науково-дослідних робіт. Вона є фрагментом науково-дослідних робіт: «Діагностика і клінічна оцінка лікування регіонарних та віддалених метастазів диференційованого раку щитоподібної залози у хворих, які були дітьми або підлітками на момент аварії на ЧАЕС», (2014-2016 р.р., номер державної реєстрації № 0114U002153), «Удосконалення методів діагностики папілярних карцином щитоподібної залози та прогнозування розвитку метастатичного процесу для вибору тактики адекватного його лікування» (2017-2019 р.р., номер державної реєстрації № 0117U000476).

Наукова новизна результатів дослідження

Наукова новизна отриманих дисертантом результатів полягає в тому, що здобувачкою вперше проведено комплексні цитологічні, цитохімічні та імуноцитохімічні дослідження епітелію матеріалу аспіраційних пункційних біопсій папілярного раку щитоподібної залози і його метастазів і виявлено зміни, які відбуваються в процесі розвитку первинної та вторинної радіоїдрезистентності та багаторазового метастазування папілярного раку щитоподібної залози, що дозволило вирішити актуальну проблему сучасної ендокринології – розробити новий підхід до передопераційного прогнозування радіоїдрезистентності та ефективності радіоїдотерапії папілярного раку щитоподібної залози.

Наукова новизна отриманих результатів полягає у тому, що вперше були виконані дослідження папілярного раку щитоподібної залози та його метастазів тривалістю 17 років, які дозволили визначити цитологічні особливості радіоїдрезистентних метастазів в порівнянні з радіоїдчутливими метастазами та первинними папілярними раками щитоподібної залози.

Новизна дисертаційної роботи визначається тим, що вперше проведено імуноцитохімічне та цитологічне дослідження субклональної структури епітелію матеріалу пункційних біопсій поопераційних метастазів папілярного раку щитоподібної залози залежно від їх здатності до накопичення радіоїоду і продемонстровано фенотипову гетерогенність

популяції тиреоцитів радіюдрезистентних метастазів папілярного раку щитоподібної залози, що відрізняє їх від радіюдчутливих метастазів.

Дисертанткою вперше виявлено клітинні субпопуляції, які відрізняються від інших тиреоцитів за імуноцитохімічними і цитологічними характеристиками. Авторкою дисертації вперше, показано, що наявність цих фенотипів у пунктатах папілярного раку щитоподібної залози корелює з частотою появи регіонарних метастазів у поопераційний період, що може бути використано для передопераційного прогнозування поведінки папілярного раку щитоподібної залози.

Вперше вивчено частота зустрічальності мікроядер в епітелії пунктатів метастазів папілярного тиреоїдного раку залежно від їх здатності накопичувати радіюд та його активності. Доказано, що мікроядра трапляються в епітелії пунктатів радіюдрезистентних метастазів вірогідно частіше, ніж у загальній групі папілярного тиреоїдного раку, але їх частота не залежить від здатності метастазів до накопичення радіюду та його активності.

Дисертанткою вперше встановлено, що радіюдрезистентність метастазів папілярного раку щитоподібної залози корелює з наявністю цитологічних ознак кістозної дегенерації в метастазах, виявлених у поопераційний період, що може використовуватись як новий метод передопераційного прогнозування радіюдрезистентності та ефективності радіюдтерапії.

Крім того, наукова новизна роботи визначається тим, що дисертанткою вперше доказана можливість використання вмісту клітин з тиреоїдною пероксидазою в пунктатах в якості передопераційного маркеру прогнозування радіюдрезистентності папілярного тиреоїдного раку.

Одним з важливих результатів дослідження є виявлений кореляційний зв'язок між вмістом тиреоцитів із тиреоїдною пероксидазою в пунктатах первинного папілярного раку щитоподібної залози і наявністю метастазів в обстежених у поопераційний період, що може мати практичне використання для прогнозування поведінки папілярного тиреоїдного раку у поопераційний період.

Дисертанткою вперше продемонстровано достовірну різницю між експресією тиреоїдної пероксидази та тиреоглобуліну у пунктатах радіюдрезистентних і радіюдчутливих метастазів папілярного тиреоїдного раку. Показано, що ефективність радіюдтерапії залежить від експресії тиреоїдної пероксидази в пунктатах метастазів папілярного раку щитоподібної залози, на підставі чого розроблено новий метод передопераційного прогнозування радіюдрезистентності метастазів папілярного раку щитоподібної залози. Крім того, авторка продемонструвала можливість використання для передопераційного прогнозування радіюдрезистентності метастазів як імуноцитохімічного, так і цитохімічного методів визначення експресії тиреоїдної пероксидази.

Авторкою вперше досліджено кореляцію показників проліферативної активності епітелію пунктів і здатності до накопичення радіоїоду клітинами метастазів папілярного тиреоїдного раку та показано відсутність зв'язку між показниками. Крім того, продемонстровано, що на відміну від первинних папілярних раків щитоподібної залози, для метастазів, виявлених у поопераційний період, відсутня кореляція між радіоїодрезистентністю та експресією цитокератину-17.

Слід зазначити, що одними з вагомих даних, отриманих дисертантом при виконанні роботи є результати дослідження цитологічних та імуноцитохімічних зміни, що відбуваються в процесі повторного метастазування рецидивуючих папілярних раків щитоподібної залози та в динаміці розвитку вторинної радіоїодрезистентності метастазів папілярного тиреоїдного раку. Дані, отримані автором при виконанні дисертаційної роботи дозволили вперше розробити алгоритм передопераційного прогнозування радіоїодрезистентності папілярного тиреоїдного раку, який може бути використаний в практичній діяльності спеціалізованих закладів і відділень.

Практичне значення отриманих результатів

Подана до захисту дисертаційна робота має вагомим практичне значення. Авторкою вперше продемонстровано значущу редукцію експресії тиреоїдної пероксидази та тиреоглобуліну, а також появу певних фенотипів і клітинних структур за умов втрати здатності до накопичення радіоїоду.

Виявлення здобувачкою особливостей антигенного профілю клітин радіоїодрезистентних метастазів папілярного раку щитоподібної залози дозволило їй вперше розробити методи передопераційного прогнозування радіоїодрезистентності та ефективності радіоїодтерапії папілярного тиреоїдного раку, які можна впровадити в роботу спеціалізованих ендокринологічних закладів і відділень. Дуже важливо, що розроблені методи є швидкими, простими у використанні та дозволяють визначити персоналізовану тактику моніторингу та лікування пацієнтів із папілярним тиреоїдним раком — позбавити пацієнтів із радіоїодрезистентними метастазами зайвих курсів радіоїодтерапії, а для пацієнтів із метастазами, які накопичують радіоїод, застосувати радіоїодтерапію замість операції.

Результати проведених досліджень мають практичне значення та використовуються в практичній роботі ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», Національного Інституту раку. Крім того, результати роботи здобувача впроваджені у вигляді наукових публікацій у вітчизняних і закордонних журналах, 2-х оформлених патентів, інформаційного листа, актів впроваджень та представлені у науково-практичних конференціях та з'їздах.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертації

Висновки та наукові положення дисертаційної роботи ґрунтуються на достатній репрезентативній вибірці матеріалу та достатньому обсязі обстежень. В роботі використано матеріал 520 пацієнтів (488 хворих із верифікованим діагнозом папілярний рак щитоподібної залози, 12 медулярних карцином і 20 доброякісних новоутворень щитоподібної залози, які використовували як контрольні групи), які проходили обстеження, хірургічне лікування та радіойодтерапію у клініці ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» в період із 2003 до 2020 року.

Для досягнення поставленої мети автором використано комплекс сучасних методів дослідження – цитологічні, цитохімічні і імуноцитохімічні. Аналіз отриманих результатів дослідження проведено з використанням коректних методів статистичної обробки, що визначило обґрунтованість висновків і практичних рекомендацій. Статистичний аналіз результатів проведено із використанням прикладних програм Statistica 10.0 та Microsoft Excell. Використовувались такі методи статистичного аналізу, як критерій Мана-Уїтні, критерій Вілкоксона та знаків, критерій χ^2 , метод кореляційного аналізу.

Дисертаційна робота Г.В.Зелінської базується на результатах цитологічних, імуноцитохімічних, цитохімічних досліджень, проведених на матеріалі пункційних біопсій 276 первинних папілярних карцином та їх метастазів, виявлених перед операцією, та на матеріалі 126 поопераційних метастазів (94 радіойодрезистентних і 32 радіойодчутливих метастазів). Аналіз морфологічних особливостей папілярних тиреоїдних карцином, асоційованих з їх радіойодрезистентністю за гістологічними висновками щодо первинних папілярних карцином включив 132 папілярні карциноми, у яких із часом виникли радіойодрезистентні або радіойодчутливі метастази, і 155 папілярних карцином без розвитку метастазів у поопераційний період. Крім того, дослідження були проведені на матеріалі 129 метастазів, виявлених під час оперативного втручання та 55 радіойодрезистентних метастазах.

Важливим є те, що авторка роботи безпосередньо контролювала кількість та якість пункційного матеріалу під час проведення пункційних біопсій за допомогою досліджень нативних (незabarвлених) препаратів, що виключило можливість проведення досліджень на препаратах з недостатньою кількістю епітеліальних клітин. Так, при визначенні імунопозитивних клітин, враховували не менше 1000 епітеліальних клітин в пункті. Хибно-негативні або хибно-позитивні результати імуноцитохімічних досліджень виключали за допомогою методу їх проведення. Імуноцитохімічні реакції проводили після цитологічної оцінки

препаратів шляхом відновлення антигенних детермінант, що виключало з підрахунків імунопозитивних епітеоцитів клітини неепітеліальної природи.

Використані автором методи дослідження є сучасними та адекватними поставленим завданням. Отримані висновки відображають суть роботи, відповідають поставленим завданням та відображають наукову і практичну складові дослідження.

Апробація результатів та повнота викладу основних положень дисертаційної роботи

За темою дисертаційної роботи опубліковано 45 наукових праць: 21 стаття (13 – одноосібно, 8 – у співавторстві), з них 18 – у фахових наукових виданнях України, 3 – у наукометричних виданнях інших держав, із 21 статті 3 включено до наукометричної бази SCOPUS, 12 – до інших міжнародних наукометричних баз; 5 праць опубліковано в наукових збірниках і матеріалах міжнародних та українських наукових конференцій, з'їздів, конгресів, отримано 2 патенти на корисну модель, видано 1 інформаційний лист.

Результати роботи доповідались автором на багатьох конференціях, з'їздах, конгресах.

Оцінка структури, змісту та форми дисертаційної роботи

Дисертаційна робота має класичну структуру та побудована за загальноприйнятою схемою згідно вимог, що висуваються до докторських дисертацій. Дисертація складається з анотації на двох мовах, списку публікацій здобувача за темою дисертації, змісту, переліку умовних скорочень, вступу, 9 розділів, у яких викладено огляд літератури, опис матеріалів та методів дослідження, 6-ти розділів власних спостережень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Дисертаційна робота подана у вигляді наукового комп'ютерного рукопису, написана українською мовою, загалом на 370 сторінках машинописного тексту. Обсяг основного тексту дисертації складає 272 сторінки друкованого тексту. Роботу ілюстровано 21 таблицею та 80 рисунками. Список використаних джерел містить 331 посилання, з яких 35 кирилицею та 296 латиницею. Матеріали дисертації викладено послідовно. Ілюстративні матеріали відповідають отриманим результатам дослідження.

Назва роботи відповідає її змісту.

За обсягом та формою дисертаційна робота відповідає вимогам і рекомендаціям ДАК МОН України.

В «Анотації» двома мовами (українською та англійською) стисло обґрунтовано вибір теми наукової роботи, означені шляхи вирішення поставлених завдань, наведені основні результати та висновки дисертаційного дослідження.

У «Вступі» дисертації логічно і переконливо обґрунтовано актуальність обраного напрямку досліджень, поставленої мети і конкретних завдань, що впливають з неї, а також новизну та практичну значимість. У цьому розділі відображені всі необхідні елементи (актуальність теми, мета і завдання дослідження, наукова новизна, практична цінність, апробація роботи, впровадження в практику, власний внесок автора), які чітко викладені. Слід вказати на відсутність конкретності в предметі дослідження.

Розділ 1 «Огляд літератури» під назвою «Сучасні уявлення про клініко-біологічні особливості радіоїодрезистентних метастазів папілярного раку щитоподібної залози, чинники їх виникнення та методи прогнозування» викладено послідовно і містить 8 підрозділів, в яких проаналізовано дані з літературних наукових джерел, які висвітлюють сучасні погляди та традиційні уявлення про поширеність та патогенез раку щитоподібної залози та його метастазів та свідчить про високу ерудицію автора з даних питань. В даному огляді розглядаються результати досліджень вітчизняних та зарубіжних науковців, присвячених сучасним проблемам радіоїодтерапії диференційованого раку щитоподібної залози, поширеності та значенню явища радіоїодрезистентності, сучасним уявленням про клініко-біологічні особливості радіоїодрезистентних метастазів, молекулярно-біологічні механізми їх виникнення, відомі методи прогнозування та лікування, відновлення здатності до накопичення радіоїоду. Проаналізований сучасний матеріал з цієї проблеми дозволив дисертантці зробити обґрунтований і логічний висновок про обмежену обізнаність із зазначених питань та необхідність їх поглибленого вивчення. Здійснений аналіз наукової літератури спонукав до проведення пілотного комплексного цитологічного, цитохімічного та імуноцитохімічного дослідження матеріалу пунктів радіоїодрезистентних метастазів у порівнянні з радіоїодчутливими метастазами та первинними папілярними карцинами з метою визначення особливостей їх клітин, на підставі чого можливо створення методів їх передопераційного прогнозування. Кожний підрозділ огляду літератури завершується коротким висновком щодо сучасних світових досягнень та уявлень про описану проблематику, також робиться наголос на дискусійних питаннях, які стали підґрунтям планування даної дисертаційної роботи та логічно і послідовно доводять її актуальність.

У розділі 2 «Матеріали та методи дослідження», викладеному на 14 сторінках, належним чином наведено дизайн наукової роботи, представлена детальна характеристика обстежених. Дослідження проведені на матеріалі 520 пацієнтів чоловічої та жіночої статі віком від 8 до 71 років, які проходили обстеження, хірургічне лікування та радіоїодтерапію у клініці ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» в період із 2003 до 2020 року. До дослідної групи включено матеріал карцином та їх метастазів від 488 хворих із верифікованим діагнозом папілярний рак щитоподібної залози, яким виконували тиреоїдектомію та поопераційну радіоїодтерапію, а також 12 медулярних

карцином і 20 доброякісних новоутворень щитоподібної залози, які використовували як контрольні групи.

Виходячи з мети та основних задач роботи при виконанні дисертації використані цитологічні, цитохімічні, імуноцитохімічні та статистичні методи дослідження. Статистичні методи дослідження грамотно підібрані дисертантом для вирішення поставлених завдань. Вибір методів базувався на сучасному уявленні щодо досліджуваної проблеми та її репрезентативності. До даного розділу зауважень немає.

Викладенню власних даних дисертанта присвячено шість глав дисертації. Характеризуючи їх, перш за все слід відмітити, що авторка отримала дуже цінний в теоретичному та практичному відношенні науковий матеріал. За матеріалами кожного розділу у автора є публікації. Кожний окремий розділ відповідає завданням дослідження.

Розділ 3 «Морфологічні особливості папілярного раку щитоподібної залози, які корелюють із радіюдрезистентністю» викладено на 10 сторінках тексту. Розділ присвячений аналізу наявності деяких морфологічних характеристик та ознак агресивності первинних папілярних карцином в залежності від розвитку радіюдрезистентності в поопераційний період.

Підрозділ «Морфологічні характеристики папілярного раку, асоційовані з радіюдрезистентністю» присвячений аналізу частоти зустрічаємості таких гістологічних ознак, як наявність фолікулярних структур, некротичних змін, та оксифільноклітинних змін в різних групах папілярних карцином - з наявністю радіюдрезистентних метастазів в поопераційний період, з наявністю радіюдрезистентних метастазів, та в групі папілярних карцином без ознак метастазування, а також в групах метастазів, виявлених на момент операції та радіюдрезистентних. При цьому, авторкою не виявлено достовірної різниці в частоті виявлення в гістологічному матеріалі цих ознак між досліджуваними групами первинних папілярних карцином. Отже, ці ознаки неможливо розглядати як асоційовані з розвитком радіюдрезистентності папілярного раку щитоподібної залози. Слід відмітити, що при цьому фолікулярні структури траплялися вірогідно рідше, а оксифільні зміни – частіше в групі радіюдрезистентних метастазів порівняно з показниками метастазів цих пацієнтів, виявлених під час операції.

Підрозділ «Характеристики агресивності папілярних карцином, які корелюють із радіюдрезистентністю» присвячений аналізу частоти зустрічаємості ознак агресивності (інвазії в капсулу залози та пухлини, судини, інтра- та екстратиреоїдну інвазію, наявність метастазів та тиреоїдиту на момент оперативного втручання) в групах папілярних карцином з наявністю радіюдрезистентних метастазів та без ознак метастазування. Дисертанткою показано, що такі ознаки агресивності папілярних карцином, як інвазія в капсулу залози, пухлини, судини, екстратиреоїдне розповсюдження, наявність метастазів та відсутність тиреоїдиту корелюють з їх радіюдрезистентністю.

Розділ 4 «Субклональна структура популяції тиреоцитів пунктів радіоїодрезистентних метастазів папілярного раку щитоподібної залози, викладено на 58 сторінках тексту та складається з 4-х підрозділів. Підрозділ «Особливі клітинні фенотипи в пунктатах радіоїодрезистентних метастазів папілярного раку щитоподібної залози» присвячений результатам о дослідження субклональної структури популяції тиреоцитів пункційного матеріалу поопераційних метастазів папілярного раку щитоподібної залози (радіоїодрезистентних та радіоїодчутливих) та пунктів відповідних первинних папілярних карцином за допомогою цитологічних та імуноцитохімічних методів. Авторкою вперше продемонстровано наявність різних клітинних фенотипів, які є проявом фенотипової гетерогенності епітелію пунктів радіоїодрезистентних метастазів, що їх відрізняє від радіоїодчутливих метастазів. Дисертанткою детально представлені цитологічні та імуноцитохімічні характеристики кожного з фенотипів клітин, а також особливих клітинних структур.

Підрозділ «Цитологічні ознаки кістозної дегенерації та радіоїодрезистентність метастазів папілярного раку ІЦЗ» присвячений дослідженню кореляції радіоїодрезистентності метастазів папілярного раку щитоподібної залози з наявністю цитологічних ознак кістозної дегенерації в пункційному матеріалі метастазів. Доказана наявність кореляційного зв'язку між цими факторами, що дозволило запропонувати визначення цитологічних ознак кістозної дегенерації в пунктатах метастазів папілярного тиреоїдного раку, виявлених у поопераційний період, для прогнозування їх радіоїодрезистентності та, відповідно, визначення тактики їх лікування що легло в основу розробки нового методу передопераційного прогнозування радіоїодрезистентності та ефективності радіоїодтерапії. Слід відмітити, що в літературі не знайдено даних щодо досліджень кореляції кістозної дегенерації з йод накопичувальною здатністю метастазів.

Підрозділ «Фенотипова гетерогенність популяції тиреоцитів у передопераційному прогнозуванні радіоїодрезистентності метастазів папілярного раку щитоподібної залози» демонструє наявність кореляції між наявністю певних клітинних фенотипів та частотою метастазування в поопераційний період, що запропоновано використовувати для прогнозування тенденцій метастазування папілярного раку в поопераційний період. Виявлення в матеріалі пункційних біопсій папілярного раку щитоподібної залози та їх радіоїодрезистентних метастазів різних фенотипів епітеліальних клітин є новітнім цитологічним підходом та відкриває нові можливості передопераційної діагностики, який дозволяє вивчати кореляцію радіоїодрезистентності та агресивної поведінки тиреоїдного раку не з окремими характеристиками клітин, а з комплексом ознак, які об'єднані в різні клітинні фенотипи.

Підрозділ «Мікроядра в епітелії пунктів поопераційних метастазів папілярного раку щитоподібної залози залежно від їх радіоїоднакопичувальної здатності» присвячений дослідженню частоти мікроядер в

епітелії пунктатів поопераційних метастазів папілярного раку щитоподібної залози в залежності від їх йод накопичувальної здатності. Авторкою доказано незалежність частоти мікроядер від радіоїодрезистентності метастазів та активності отриманого радіоїоду.

Даний розділ роботи проілюстрований великою кількістю якісних рисунків та таблиць, які систематизують отримані результати та додатково полегшують сприйняття матеріалу.

Отримані дані наукового дослідження дозволили вперше дослідити субпопуляційну структуру епітелію тиреоцитів метастазів папілярного раку залежно від їх йод накопичувальної здатності та виявити цитологічні особливості радіоїодрезистентних метастазів, що стало основою їх передопераційного прогнозування.

Розділ 5. «Експресія тиреоїдної пероксидази в передопераційному прогнозуванні радіоїодрезистентності папілярного раку щитоподібної залози» викладено на 22 сторінках тексту складається з 3-х підрозділів та присвячений дослідженню експресії тиреоїдної пероксидази в пунктатах первинних папілярних карцином щитоподібної залози та їх метастазів в залежності від частоти поопераційного метастазування та в пунктатах поопераційних метастазах в залежності від їх йод накопичувальної здатності. Авторкою проведено дослідження залежності ефективності радіоїодтерапії від вмісту клітин з тиреоїдною пероксидазою в пунктатах. Показана кореляція між вмістом тиреоїдної пероксидази в пунктатах папілярних карцином та розвитком поопераційного метастазування, представлені дані щодо експресії тиреоїдної пероксидази в пунктатах поопераційних метастазів залежно від їх йод накопичувальної здатності, продемонстровані результати співставлення досліджень експресії антигену імуноцитохімічними та цитохімічними методами. Практична значимість результатів даного розділу полягає в тому, що на основі проведених досліджень вперше запропонований метод передопераційного прогнозування радіоїодрезистентності папілярного раку щитоподібної залози. Відсутність тиреоїдної пероксидази в пунктатах метастазів свідчить про нездатність їх клітин до зв'язування радіоїоду, неефективність подальшої радіоїодтерапії і доцільність їх хірургічного видалення. Якщо понад 53,5% тиреоцитів пунктату метастазу містять тиреоїдину пероксидазу, передбачають здатність метастазу до накопичення радіоїоду та високу ефективність радіоїодтерапію, якщо їх кількість є меншою (від 30,0 до 50,0%), накопичення радіоїоду є помірним, але ефективність радіоїотерапії може бути низькою. Таким чином, запропоновані методи передопераційного прогнозування радіоїодрезистентності є швидкими, простими у використанні та дозволяють визначити персоніфіковану тактику моніторингу та лікування пацієнтів із папілярним тиреоїдним раком – позбавити пацієнтів із радіоїодрезистентними метастазами зайвих курсів радіоїодтерапії, а для пацієнтів із метастазами, які накопичують радіоїод, застосувати радіоїодтерапію замість операції

Розділ 6. «Експресія тиреоглобуліну в пунктатах поопераційних метастазів папілярного тиреоїдного раку залежно від їх йоднакопичувальної здатності». Результати проведених досліджень дозволили виявити вірогідну різницю в експресії тиреоглобуліну в пунктатах радіоїодрезистентних і радіоїодчутливих метастазах папілярного раку щитоподібної залози. Авторкою доведено, що імуноцитохімічне визначення відсотку клітин, які містять тиреоглобулін, у пунктатах поопераційних метастазів є ефективним в передопераційному моніторингу радіоїодрезистентності у випадках виявлення відсотку тиреоглобулін-позитивних клітин у пунктатах нижче від 85 %. Дисертанткою показано, що сумісне визначення тиреоглобуліну та тиреоїдної пероксидази в пунктатах поопераційних метастазів папілярного раку збільшує точність прогнозування їх радіоїодрезистентності. Слід відзначити, що у декількох випадків попри наявність регіонарних метастазів не спостерігали підвищення рівня сироваткового тиреоглобуліну, який вважається надійним маркером розвитку рецидивів папілярного тиреоїдного раку у поопераційний період. Тому, за відсутності експресії тиреоглобуліну в клітинах поопераційних метастазів папілярного раку щитоподібної залози, не можна виключити нульовий рівень тиреоглобуліну в сироватці крові навіть за наявності метастазів та необхідним є ретельний комплексний персоніфікований підхід до таких пацієнтів.

Розділ 7. «Особливості експресії цитокератину-17 та проліферативної активності тиреоцитів у радіоїодрезистентних і радіоїодчутливих метастазах, виявлених у поопераційний період» щитоподібної залози» викладено на 13 сторінках тексту. Оскільки у літературі відсутні відомості про те, чи пов'язано явище радіоїодрезистентності папілярного тиреоїдного раку із проліферативною активністю його клітин, завданням даного фрагменту роботи було проведення порівняльного дослідження експресії маркера проліферативної активності клітин – антигену Ki-67 у пунктатах радіоїодрезистентних, радіоїодчутливих метастазів і загальній групі метастазів папілярного раку. Авторкою показано, що явище радіоїодрезистентності не корелює зі зниженням або підвищенням проліферативної активності епітелію метастазів папілярного раку щитоподібної залози, хоча дисертантка відзначає підвищення проліферативної активності в пунктатах повторних метастазів папілярної карциноми із багаторазовим метастазуванням.

Раніше авторкою було показано, що клітини, які містять антиген-цитокератин-17, не експресують антигени, необхідні для акумуляції радіоїоду тиреоцитами. Доведено, що цитокератин-17, який є маркером передопераційного прогнозування радіоїодрезистентності папілярного тиреоїдного раку у випадках його виявлення в матеріалі первинних папілярних карцином щитоподібної залози, не може бути використаним для прогнозування радіоїодрезистентності поопераційних метастазів. Але доречно зауважити, що саме в цих випадках, коли відносний вміст клітин з цитокератином-17-клітин у пунктатах радіоїодрезистентних метастазів був

максимальним, папілярний рак поводить себе досить агресивно, рецидиви виникли дуже швидко, а кількість метастазів була найбільшою.

Розділ 8. «Фенотипові особливості багаторазово метастазуючих та вторинно радіодрезистентних метастазів папілярних тиреоїдних карцином» викладено на 36 сторінках тексту. В більшості випадків після тиреоїдектомії та радіойодтеерапії прогноз для папілярного раку щитоподібної залози є сприятливим, але привертають увагу випадки його багаторазового метастазування з появою радіодрезистентних метастазів. Тому актуальним є проведене вперше у даній роботі комплексне цитологічне та імуноцитохімічне дослідження популяцій тиреоцитів пунктів регіонарних метастазів папілярного тиреоїдного раку із багаторазовим метастазуванням, які з часом виникли після тиреоїдектомії та радіойодтеерапії, і порівняльний аналіз фенотипових характеристик клітин між первинними та повторними метастазами для кожного пацієнта. При цьому, дисертанткою було виявлено тенденцію до втрати ознак диференціації (достовірне зниження експресії тиреоїдної пероксидази та тиреоглобуліну, поява фенотипової гетерогенності популяції) тиреоцитами повторних метастазів рецидивуючих папілярних карцином щитоподібної залози.

Крім цього, авторкою вперше проведено дослідження цитологічних та імуноцитохімічних змін в епітелії пунктів метастазів папілярного раку при динаміці розвитку вторинної радіодрезистентності. Група вторинно радіодрезистентних метастазів є унікальною моделлю для дослідження цитологічних змін, що супроводжують втрату метастазами здатності до накопичення радіойоду. Тому, дані дослідження мають наукове та практичне значення. Дисертанткою показано, що у процесі розвитку вторинної радіодрезистентності метастазів папілярного тиреоїдного раку достовірно знижується експресія тиреоїдної пероксидази та тиреоглобуліну, а також з'являються клітини певних фенотипів та особливі клітинні структури.

В результаті проведеної роботи дисертанткою представлений алгоритм передопераційного прогнозування радіодрезистентності папілярного раку щитоподібної залози, який має прикладне практичне значення.

Розділ 9 «Аналіз і обговорення результатів дослідження» .

В розділі авторка дисертаційної роботи ґрунтовний аналіз методів дослідження та отриманих результатів, котрий співставлений з наявними літературними даними. Результати дослідження та отримані висновки дозволили дисертанту не лише продемонструвати здатність до глибокого науково-практичного мислення, але й відкрити нові перспективні напрямки розвитку досліджуваної проблеми.

Наприкінці роботи сформовано дванадцять висновків та практичні рекомендації, які повністю і стисло відображають суть дисертаційної роботи і логічно впливають із результатів проведених власних досліджень.

Недоліки дисертацій щодо змісту і оформлення

Принципових зауважень до змісту та оформлення дисертаційної роботи не має. Дисертація написана з використанням загально-прийнятої

термінології і дотриманням традиційної структури, добре ілюстрована і залишає добре враження. Матеріали дисертації повністю відображені у друкованих роботах.

Ідентичність змісту автореферату і основних положень дисертації.

Автореферат дисертації оформлений згідно вимог ДАК України та повністю відповідає змісту роботи. Структура та зміст автореферату ідентичні тим, що наведені в дисертації. Висновки дисертації логічні, завершені і відповідають результатам дисертаційного дослідження. Однак, дванадцятий висновок носить суто практичний характер. Практичні рекомендації мають практичне та наукове значення.

Разом з тим виникло ряд питань, які носять дискусійний характер і не впливають на загальний позитивний висновок проведеного наукового дослідження:

1. За Вашими морфологічними дослідженнями, чи можемо стверджувати, що наявність ознак автоімунного процесу (тиреоїдиту) більше вказує на відсутність ракових змін.
2. Чи можете спрогнозувати ознаки радіоїодрезистентності при фолікулярних формах раку.
3. На Вашу думку, чи впливає слабовиражений йододефіцит на процеси радіоїодрезистентності і радіоїочутливості метастазів раку щитоподібної залози і як?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Зелінської Ганни Володимирівни «Цитологічні аспекти радіоїодрезистентності метастазів папілярного раку щитоподібної залози та алгоритм їх передопераційного прогнозування» є закінченим науковим дослідженням, виконана на високому науковому рівні з використанням сучасних та адекватних методів дослідження і за своєю актуальністю, новизною та практичним значенням відповідає основним вимогам пункту 10 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року № 567 (зі змінами, внесеними згідно Постановою КМ № 656 від 19.08.2015 р.), а її авторка заслуговує на присудження їй наукового ступеня доктора біологічних наук за спеціальністю 14.01.14 – ендокринологія.

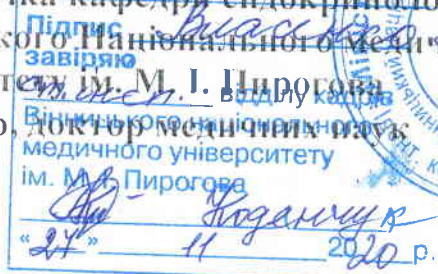
Офіційний опонент

Завідувачка кафедри ендокринології

Вінницького Національного медичного

університету ім. М. І. Пирогова

професор, доктор медичних наук



Власенко М.В.