Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0521U100133

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 12-02-2021

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Послявська Олександра Володимирівна

2. Poslavska Olexandra Volodymyrivna

Кваліфікація: к.мед.н., 14.03.02

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: доктор наук

Аспірантура/Докторантура: ні

Шифр наукової спеціальності: 14.03.02

Назва наукової спеціальності: Патологічна анатомія

Галузь / галузі знань: Не застосовується

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Не застосовується

Дата захисту: 04-02-2021

Спеціальність за освітою: Лікувальна справа

Місце роботи здобувача: Державний заклад "Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України"

Код за ЄДРПОУ: 02010681

Місцезнаходження: вул. Володимира Вернадського, буд. 9, м. Дніпро, Дніпровський р-н., Дніпропетровська обл., 49044, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): Д 17.600.04

Повне найменування юридичної особи: Запорізький державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010741

Місцезнаходження: пр. Маяковського, буд. 26, м. Запоріжжя, Запорізький р-н., Запорізька обл., 69035, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію

Повне найменування юридичної особи: Державний заклад "Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України"

Код за ЄДРПОУ: 02010681

Місцезнаходження: вул. Володимира Вернадського, буд. 9, м. Дніпро, Дніпровський р-н., Дніпропетровська обл., 49044, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації:

Коди тематичних рубрик: 76.03.49

Тема дисертації:

1. Діагностика анапластичних пухлин та пухлин без встановленої первинної локалізації: імуноморфологічні аспекти

2. Diagnosis of anaplastic tumors and tumors without established primary localization: immunomorphological aspects

Реферат/анотація:

1. В дисертаційній роботі з метою покращення біопсійної діагностики не-диференційованих (анапластичних) пухлин та метастазів пухлин з невідомого первинного джерела досліджено морфометричні характеристики «площа», «периметр» та «коефіцієнт круглості» шляхом обробки цифрових мікрофото-графій пухлин епітеліального, мезенхімального, меланоцитарного та гемолі-мфоцитарного походження у програмі ImageJ з подальшим визначенням гра-ниць значень морфометричних показників для таких категорій пухлин як «дрібноклітинні», «середньоклітинні», «великоклітинні» та окремо для «дрі-бно-кругло-синьо-клітинних» пухлин, порівняно з розмірами нормальних лі-мфоцитів; серед патогістологічних діагнозів архівного

матеріалу ретроспек-тивно визначені відсотки категорій верифікації карцином невідомої первинної локалізації для розуміння ефективності міждисциплінарного підходу в ді-агностиці пухлин з невідомого джерела; сформовані імуногістохімічні та морфометричні характеристики для верифікації сприятливих імунофенотипів клініко-морфологічного синдрому «Рак невідомої первинної локалізації»; до-сліджені спостереження сприятливих фенотипів клініко-морфологічного си-ндрому «Рак невідомої первинної локалізації» з наявністю ампліфікації гену ERBB2 й окремо делеції локусу 9p21 гену CDKN2A методом FISH та порів-няно із відповідною зміною експресії протеїнів HER-2/neu та p16INK4A імуно-гістохімічним методом дослідження. Наукова новизна. Вперше визначені об'єктивні діагностичні діапазони морфометричних показників площі, периметру та коефіцієнту круглості ядер клітин для категорій «дрібноклітинні пухлини», «середньоклітинні пухлини», «великоклітинні пухлини» та окремо для «дрібно-кругло-синьо-клітинні пухлини», порівняно з розмірами звичайних лімфоцитів у програмі з обробки цифрових зображень ImageJ. Отримані нові дані щодо об'єктивних парамет-рів «площа», «периметр» та «коефіцієнт круглості» ядер клітин метастатич-них пухлин різного гістогенезу, верифікованих імуногістохімічним методом. Підтверджено єдине джерело походження серозного папілярного канцерома-тозу у жінок з імунофенотипом [CK 7 (+), CA-125 (+), CK 20 (-), ER (+), PAX-8 (+), WT-1 (+), p16INK4A (+), p53 (+)] та серозної аденокарциноми яєчників варіанту «high-grade» з інтраепітеліальної неоплазії дистальних фрагментів маткової труби, що дозволяє виключити такий імунофенотип ізольованого канцероматозу з клініко-морфологічного синдрому «Рак невідомої первинної локалізації». Розширені наукові уявлення про вікові, гендерні, гістологічні, імуногістохімічні та морфометричні особливості сприятливих імунофенотипів клініко-морфологічного синдрому «Рак невідомої первинної локалізації» для розуміння унікальної біології первинно-дисемінованих карцином, в порі-внянні з відповідними місцево-розповсюдженими карциномами. Подальшого розвитку набули дослідження щодо відповідності змін експресії епідермаль-ного фактору росту HER-2/neu до ампліфікації гену ERBB2 і експресії онко-протеїну p16INK4A до делеції локусу 9p21 гену CDKN2A в метастатичних карциномах невідомої первинної локалізації. Практичне значення. Для підвищення якості і швидкості верифікації недиференційованих (анапластичних), низькодиференційованих пухлин та метастазів пухлин з невідомих первинних джерел був оптимізований діагнос-тичний алгоритм: запропоновано до проведення імуногістохімічних дослі-джень на етапі аналізу зрізів, забарвлених гематоксиліном і еозином, засто-сування цифрової морфометрії з використанням програми ImageJ. При визначенні значень морфометричних параметрів «дрібно-кругло-синьо-клітинних пухлин» (30 – 45 мкм2 за площею, 25 – 35 мкм за периметром та 0,75 – 0,90 за показником круглості) рекомендовано міняти стандартну пер-винну імуногістохімічну панель [Pan CK AE1/3, Vimentin, CD45, S100 і/або HMB45] на [Pan CK AE1/3, Desmin, CD45, CD56, CD99, S100 і/або HMB45], що зразу охоплює більшість нозологічних одиниць цієї категорії пухлин. З'ясовані імуногістохімічні та морфометричні характеристики дев'яти відно-сно сприятливих імунофенотипів клініко-морфологічного синдрому «Рак не-відомої первинної локалізації», за якими вони можуть бути трактовані як по-тенційно курабельні дисеміновані форми карцином відомих джерел. Доведена більша точність FISH методу в діагностиці делеції 9p21 / CDKN2A та амп-ліфікації ERBB2, порівняно з імуногістохімічним методом, який визначає їх не прямим шляхом, а через продукти ядерно-цитоплазматичної експресії p16INK4A та мембранної надекспресії HER-2/neu відповідно. За результатами проведених досліджень визначено, що частка метастатичних пухлин третьої категорії верифікації «підтверджені раки невідомої первинної локалізації», значно перевищує світові показники (21,95 % проти 3-5 %), що піднімає практичне питання міждисциплінарної комунікації та якості обстеження па-цієнтів на «до-біопсійному етапі». Отримано патент України на корисну мо-дель № 111478 та інформаційний лист № 68-2019 про нововведення в системі охорони здоров'я за розробку «Спосіб прогнозування метастазів плоскоклітинного раку гортані».

2. In the dissertation work in order to improve the biopsy diagnosis of undif-ferentiated (anaplastic) tumors and tumor metastases from an unknown primary source, the morphometric characteristics of "area", "perimeter" and "roundness co-efficient" were investigated by processing digital micrographs of tumors of epithe-lial, mesenchymal, melanocyte and hemolymphocyte origin in the ImageJ program with subsequent determination of

the limits of morphometric values for such cate-gories of tumors as "small cell", "medium cell", "large cell" and separately for "small-round-blue-cells" tumors, compared with the size of normal lymphocytes; among the histopathological diagnoses of archival material retrospectively deter-mined the percentage of categories of carcinoma verification of unknown primary localization to understand the effectiveness of an interdisciplinary approach in the diagnosis of tumors from an unknown source; immunohistochemical and morpho-metric characteristics for verification of favorable immunophenotypes of clinical and morphological syndrome "Cancer of unknown primary site" are formed; ob-servations of favorable phenotypes of the clinical and morphological syndrome "Cancer of unknown primary site" with the presence of amplification of the ERBB2 gene and separate deletion of the 9p21 locus of the CDKN2A gene by FISH method and compared with the corresponding change in HER-2/neu and p16INK4A protein expression were investigated by the IHC method. Scientific novelty. For the first time, objective diagnostic ranges of MPM parameters of area, perimeter and roundness coefficient of nuclei were determined for "small cell tumors", "medium cell tumors", "large cell tumors" and separately for "small-round-blue-cell tumors" compared with the size of normal lymphocytes in the digital image processing program ImageJ. New data were obtained on the objective parameters "area", "perimeter" and "roundness coefficient" of cell nuclei of metastatic tumors of different histogenesis, verified by IHC. The only source of serous papillary carcinomatosis in women with immunophenotype [CK 7 (+), CA-125 (+), CK 20 (-), ER (+), PAX-8 (+), WT-1 (+), p16INK4A (+), p53 (+)] and se-rous AC of the ovary of the “high-grade” variant from the distal fragments of the fallopian tube was confirmed, which allows to exclude it from the clinical and morphological syndrome "Cancer of unknown primary site". Extended scientific understanding of age, gender, histological, IHC and MPM features of favorable immunophenotypes of clinical and morphological syndrome " Cancer of unknown primary site " to understand the unique biology of primary disseminated carcino-mas, compared with locally distributed ones. Studies on the correspondence of changes in epidermal growth factor HER-2/neu expression to ERBB2 gene ampli-fication and p16INK4A oncoprotein expression to deletion of the 9p21 locus of the CDKN2A gene in metastatic CUP have been further developed. Practical meaning. To improve the quality and speed of verification of undif-ferentiated (anaplastic) tumors and tumor metastases from unknown primary sources, a diagnostic algorithm was optimized: it was proposed to perform IHC at the stage of analysis of sections stained with hematoxylin and eosin, using digital MPM using the ImageJ program. When determining the values of MPM parameters of "small-round-blue-cell tumors" (30 - 45 μm2 in area, 25 - 35 μm in perimeter and 0.75 - 0.90 in roundness) it is recommended to change the standard primary IHC panel [Pan CK AE1/3, Vimentin, CD45, S100 and/or HMB45] to [Pan CK AE1/3, Desmin, CD45, CD56, CD99, S100 and/or HMB45], which immediately covers most nosological units of this category of tumors. IHC and MPM character-istics of nine favorable immunophenotypes of the CUP syndrome, according to which they can be treated as potentially curable disseminated forms of CUP, have been elucidated. The greater accuracy of the FISH method in the diagnosis of 9p21 / CDKN2A deletion and ERBB2 amplification has been proved, compared with the iHC method, which determines them not directly but through the products of nu-clear cytoplasmic expression of p16INK4A and membrane overexpression of HER-2/neu, respectively. According to the results of the research, the share of metastatic tumors of the third category of verification "confirmed CUP" significantly exceeds the world indicators (21.95% vs. 3-5%), which raises the practical issue of inter-disciplinary communication and quality of patient examination at the "pre-biopsy stage". Ukraine's patent № 111478 for a utility model and an information letter № 68-2019 on innovations in the health care system for the development of "Method for predicting metastases of squamous cell carcinoma of the larynx." were ob-tained.

Державний реєстраційний номер ДіР:

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки:

Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності:

Підсумки дослідження:

Публікації:

Наукова (науково-технічна) продукція:

Соціально-економічна спрямованість:

Охоронні документи на ОПІВ:

Впровадження результатів дисертації:

Зв'язок з науковими темами:

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Шпонька Ігор Станіславович
2. Shponka Ihor Stanislavovych

Кваліфікація: д.мед.н.

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Шпонька Ігор Станіславович
2. Shponka Ihor Stanislavovych

Кваліфікація: д.мед.н., 14.03.02

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Дядик Олена Олександрівна

2. Diadyk Olena Oleksandrivna

Кваліфікація: д. мед. н., 14.03.02

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Романюк Анатолій Миколайович

2. Romaniuk Anatolii Mykolaiovych

Кваліфікація: д.мед.н., 14.03.01, 14.03.02

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Гичка Сергій Григорович

2. Hychka Serhii H.

Кваліфікація: д. мед. н., 14.03.02

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Рецензенти

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради Туманський Валерій Олексійович

Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні Туманський Валерій Олексійович

Відповідальний за підготовку облікових документів

Реєстратор

Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності Юрченко Т.А.