

## ВИСНОВОК

**про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертації Денисенко Анастасії Петрівни на тему «Патоморфологічна характеристика біомінералізації менінгіом», поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»**

### **Характеристика особистості здобувача**

Денисенко Анастасія Петрівна у 2021 році закінчила Медичний інститут Сумського державного університету за спеціальністю «Лікувальна справа». У період 2021-2022 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 кафедрі 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 Денисенко А.П. – 2, а кількість цитувань – 5. 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: 3 статтях, з яких 2 – у наукових фахових виданнях України, що індексуються наукометричною базою Scopus; 1 – в закордонному журналі, який індексується наукометричною базою Scopus (Q3) та Web of Science (Q1), 1 – розділ монографії, 10 тез доповідей у

матеріалах науково-практичних конференцій, 4 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 диференційної діагностики менінгіом. Дисертантка провела всі заплановані дослідження, завершила написання дисертаційної роботи, виконала всі вимоги необхідні для захисту результатів з наступним присудження ступеня доктора філософії.

### **Актуальність теми**

Менінгіома – це одна з найпоширеніших пухлин центральної нервової системи, що походить з ендотелію мозкових оболонок. Етіологія даного типу пухлин на сьогоднішній день остаточно не визначена, що може бути обумовлено відносною рідкісністю захворювання, тривалим латентним перебігом та стертою клінічною картиною. Роль патологічної біомінералізації

в пухлинному процесі варіюється залежно від локалізації та типу новоутворень, а її значення в менінгіомах залишається предметом дискусій. Крім того, прояви біомінералізації характерні і для нормальних мозкових оболонок, що створює додаткові труднощі при диференційній діагностиці.

Тверда мозкова оболонка забезпечує життєво необхідний захист головного та спинного мозку та витримує високі навантаження за рахунок виражених в'язко-пружних властивостей. Про біомінералізацію твердої мозкової оболонки та її пухлин доволі часто повідомляють під час комп'ютерної томографії, проте значення даної знахідки неоднозначне та потребує досліджень.

Крім того, після нейрохірургічних втручань пацієнти потребують проведення реконструкції твердої мозкової оболонки максимально безпечним методом. А детальне патоморфологічне та матеріалознавче дослідження біомінеральних депозитів може бути корисним для створення біоматеріалів за типом твердої мозкової оболонки та може покращити лікувальний процес хворих з дефектами мозкових оболонок після травматичних ушкоджень та нейрохірургічних операцій.

Все вищезгадане підтверджує актуальність дослідження дисертантки Денисенко А.П., метою якого є встановлення патоморфологічних особливостей біомінералізації твердої мозкової оболонки в нормі та за умов пухлинного росту (в менінгіомах).

Виходячи з вище наведеного, представлена дисертаційна робота зосереджена на дослідженні особливостей патологічної біомінералізації

менінгіом., які можуть бути застосовані в диференційній діагностиці менінгіом, а всебічне вивчення їхніх морфологічних, 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 менінгіом», яке виконувалось аспіранткою кафедри патологічної анатомії Сумського державного університету Денисенко Анастасією Петрівною, погодила експериментальний дизайн (протокол № 2/12 від 08.12.2022 р.) та ухвалила, що дане наукове дослідження відповідає вимогам та типовим положенням наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009р. «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**

Дисертантка самостійно сформулювала мету та завдання дослідження, визначила об'єкт та предмет дослідження, продумала дизайн та провела бібліометричний аналіз літературних джерел. Здобувачка самостійно сформувала групи зразків та провела їх дослідження гістологічним, гістохімічним, імуногістохімічним та морфометричним методами. Дисертантка самостійно проаналізувала отримані результати статистичними методами дослідження та зробила на їх основі обґрунтовані висновки, які виносяться на захист дисертаційного дослідження. Здобувачка самостійно

оформила матеріали дисертації. Сканувальна електронна мікроскопія була проведена в центрі колективного користування обладнанням СумДУ (за консультації канд. фіз.-мат. наук О.В. Пилипенка та провідного фахівця А.О. Степаненка), просвічувальна електронна мікроскопія була виконана в Інституті прикладної фізики НАН України (за консультації канд. фіз.-мат. наук С.М. Данильченка).

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

Дослідження проводилось на тканинах, отриманих після оперативних втручань в нейрохірургічних відділеннях КНП СОР «Сумська обласна клінічна лікарня» та КНП «Центральна міська клінічна лікарня» СМР, а також на тканинах, отриманих під час аутопсій у патологоанатомічному відділенні КНП СОР «Сумська обласна клінічна лікарня» (м. Суми, Україна).

Дизайн дослідження передбачав формування чотирьох рівнозначних груп по 30 зразків кожна: менінгіоми з ознаками біомінералізації, менінгіоми без ознак біомінералізації, тверда мозкова оболонка з ознаками біомінералізації, тверда мозкова оболонка без ознак біомінералізації. Дане рішення дозволяє комплексно дослідити процес біомінералізації в мозкових оболонках. Зразки було досліджені гістологічно, гістохімічно, імуногістохімічно та фізико-хімічно.

Результати досліджень були перевірені на нормальний розподіл за допомогою критерію Шапіро-Вілк та порівнювались за допомогою параметричного t- критерію Стьюдента. Результати вважались статистично значущими з імовірністю понад 95% ( $p < 0,05$ ). Графічне представлення результатів статистичного аналізу виконано за допомогою GraphPad Prism 8.0.

Дисертаційне дослідження Денисенко Анастасії Петрівни виконане за допомогою сучасних методів досліджень на високому методичному рівні. Наукові положення та висновки, а також практичні рекомендації, є достатньо обґрунтованими та є логічним продовженням результатів. Висновки відповідають поставленій меті та завданням дисертації.

### **Наукова новизна результатів**

У дисертаційній роботі Денисенко А.П. було вперше проведено комплексне дослідження біомінеральних депозитів твердої мозкової оболонки в нормі та за умов пухлинного росту (в менінгіомах). Зразки були досліджені за допомогою гістологічного та гістохімічних методів, імуногістохімічної панелі остеобластичних антитіл (OPN, SPARC, RANKL,

OPG) та маркеру апоптозу Casp-3, а також методами прикладного матеріалознавства.

Гістохімічні методи забарвлення тканин менінгіом вказують, що псаммомні тільця, крім біомінерального компонента, містять глікопротеїни та білки, тобто є органічно-мінеральним композитом. В той же час, у складі біомінералів тканини твердої мозкової оболонки глікопротеїнів не було виявлено.

Імуногістохімічне дослідження біомінералізованої тканини ТМО в нормі та за умов пухлинного росту за допомогою панелі остеобластичних антитіл та маркеру апоптозу Casp-3 показало різні механізми біомінералізації в ТМО та менінгіомах. Для пухлин ТМО (менінгіом) характерний пасивний (дистрофічний) механізм, а для тканини власне ТМО встановлено активний механізм утворення біомінералів кальцій-фосфорної природи.

### **Практичне значення отриманих результатів**

Результати комплексного морфологічного дослідження дозволяють запропонувати механізм розвитку біомінеральних утворень у твердій мозковій оболонці за умов норми та пухлинного росту, встановити їх морфологію, фазовий склад та розглянути можливість використання в скринінгу та диференційні діагностиці новоутворень головного мозку. Крім того, було встановлено склад органічно-мінерального композиту менінгіом та біомінеральних депозитів ТМО, що може стати основою для перспективної біонічної моделі біоматеріалів для пластики мозкових оболонок після нейрохірургічних операцій. На основі результатів дисертаційного дослідження розроблено діагностичний алгоритм для новоутворень твердої мозкової оболонки.

У ході роботи над дисертаційним дослідженням було подано та зареєстровано патент на корисну модель «Пластиковий атравматичний пінцет з світлодіодною підсвіткою та металевими зйомними робочими щелепами» (заявка u202401653).

Основні результати даного дисертаційного дослідження можуть бути корисними в практичній діяльності лікарів: патологоанатомів, неврологів, нейрохірургів, онкологів та радіологів.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес на: кафедрі морфології, клінічної патології та судової медицини Національного університету охорони здоров'я імені П.Л. Шупи́ка; кафедрі патологічної анатомії Буковинського державного медичного університету; кафедрі патологічної анатомії та судової медицини Полтавського державного медичного університету, кафедрі патологічної анатомії Харківського

національного медичного університету. Результати дисертаційного дослідження (в тому числі діагностичний алгоритм) використовуються у практичній діяльності лікарів патологоанатомічного відділення КНП «Сумська обласна клінічна лікарня» СОР, нейрохірургічного відділення КНП «Центральна міська клінічна лікарня» СМР, неврологічного відділення КНП «Сумський обласний клінічний госпіталь ветеранів війни» СОР, патологоанатомічного відділення медичної лабораторії CSD (ТОВ «Сі Ес Ді Лаб»), хірургічного відділення Медичного центру 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: 3 статті, з яких 2 – у наукових фахових виданнях України, що індексуються наукометричною базою Scopus; 1 – в закордонному журналі, який індексується наукометричною базою Scopus (Q3) та Web of Science (Q1), 1 – розділ монографії; 10 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій та конгресів, 4 яких обліковуються наукометричними базами даних Scopus та Web of Science.

### **Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1. **Denysenko, A., Danilchenko, S., Stepanenko, A., Chivanov, V., & Moskalenko, R. (2024).** A Comprehensive Study of Meningioma Biomineralization: Morphological, Crystallographic, and Immunohistochemical Aspects. *Microscopy and Microanalysis*. <https://doi.org/10.1093/mam/ozae020>
2. **Denysenko, A. P., Piddubnyi, A. M., Tkachenko, I. A., Shubin, P. A., Tarabarov, S. I., & Moskalenko, R. A. (2023).** A comprehensive study of dura mater biomineralization: morphological, crystallographic, and immunohistochemical

aspects. *Reports of Morphology*, 29(4), 50–57.  
[https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2023-29\(4\)-07](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2023-29(4)-07)

3. **Denysenko, A. P., & Moskalenko, R. A.** (2022). Bibliometric Analysis of the Scientific Literature on Meningiomas With Calcification. *Eastern Ukrainian Medical Journal*, 10(1), 98–108. [https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10\(1\):98-108](https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(1):98-108)

**Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:**

4. **Denysenko A., Moskalenko R.** Pathological Biomineralization as a Prospective Marker for the Diagnosis of Meningioma. Transformation of medical sciences and education in the era of digitalization: Scientific monograph. Riga.Latvia: “Baltija Publishing”. 2024. 404 p. ISBN 978-9934-26-430-6  
<https://doi.org/10.30525/978-9934-26-430-6-13>

5. **Denysenko A., Piddubnyi A., Kuzenko Y., Pylypenko O. & Moskalenko R.** (2021). Composition and Structure of Meningioma Psammoma Bodies. *Proceedings of the 2021 IEEE 11th International Conference “Nanomaterials: Applications & Properties”, NAP 2021.*  
<https://doi.org/10.1109/NAP51885.2021.9568556>

6. **Denysenko, A., Pylypenko, O., Moskalenko, R., & Kuzenko, Y.** (2022). Nanoscale Calcification of the Dura Mater. *Proceedings of the 2022 IEEE 11th International Conference “Nanomaterials: Applications & Properties”, NAP 2022.* <https://doi.org/10.1109/nap55339.2022.9934715>

**Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

7. **Денисенко А.П., Кузенко Є.В., Карпенко Л.І., Москаленко Р.А.** Морфологічні особливості псаммоматозних менінгіом з кальцифікацією. Програма та матеріали Всеукраїнської міждисциплінарної науково-практичної конференції з міжнародною участю «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень»; 2021 жовтень 8; Полтава. Полтава: Полтавський державний медичний університет; 2021. С 42-44.

8. **Denysenko A., Yekumenko V., Moskalenko R.** Morphological analysis of meningiomas with calcification by using haematoxylin-eosin, Van Gieson, and von Kossa staining. Biomedical Perspectives III: Abstract book of International Medical Conference. Sumy. October 26-28. 2021. – Sumy: Sumy State University. 2021(3): 93.

9. **Denysenko A., Moskalenko R.** Nanoparticles in our brains. The Book of abstracts / Twenty-third Annual Conference YUCOMAT 2022 & Twelfth World Round Table Conference on Sintering XII WRTCS 2022, Herceg Novi, Montenegro, August 29 - September 2, 2022. P. 47.

10. **Denysenko A.**, Moskalenko R. Morphological Analysis with Morphometry of Meningioma Calcifications. 34th European Congress of Pathology; 3-7 September 2022 (Basel, Switzerland); Berlin, Germany: Springer. Virchows Archiv: 2022; 481 (Suppl 1):S54.

11. **Denysenko A.**, Moskalenko R. The influence of calcification on the microelement composition in the dura mater. The Book of Abstracts / Twenty-fourth Annual Conference YUCOMAT 2023, Herceg Novi, Montenegro, September 4 - 8, 2023. P. 102.

12. **Denysenko A.**, Moskalenko R. OPN overexpression in psammomatous meningiomas. 35th European Congress of Pathology; 09–13 September 2023 (Dublin, Ireland); Berlin, Germany: Springer. Virchows Archiv: 2023; 483 (Suppl 1): S325.

13. **Денисенко А.П.**, Москаленко Р. А. Гістохімічні особливості менінгіом з ознаками біомінералізації. «Актуальні проблеми патологічної анатомії», 5-6 жовтня 2023 р., «Український науково-медичний молодіжний журнал», №4.

14. **Denysenko A.**, Moskalenko R. RANKL/OPG expression ratio in the dura mater tissue with biomineralization. Biomedical Perspectives IV: Abstract book of International Medical Conference. Sumy. April 24-25 2024. – Sumy: Sumy State University. 2024: 125.

### **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 Денисенко Анастасії Петрівни на тему «Патоморфологічна характеристика біомінералізації менінгіом», 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 Strike Plagiarism Sumy State University від 23.05.2024). 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 Денисенко Анастасії Петрівни та не мають ознак порушення академічної доброчесності.

### **Загальний висновок**

Дисертаційна робота Денисенко Анастасії Петрівни на тему «Патоморфологічна характеристика біомінералізації менінгіом» за актуальністю завдань, методичними підходами, обсягом, ґрунтовністю аналізу та інтерпретацією отриманих даних, повнотою викладу принципів 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,  
доктор медичних наук, професор



Юрій АТАМАН