

ВІДГУК
ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

на дисертаційну роботу Собченка Сергія Олександровича «Клініко-патологічне та молекулярно-біологічне значення лактоферину при раку молочної», представленій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – онкологія

Актуальність теми. На сьогодні рак молочної залози (РМЗ) у багатьох країнах світу залишається найбільш розповсюдженим онкологічним захворюванням серед жіночого населення. Однією з основних причин, які лежать в основі незадовільних результатів лікування хворих на РМЗ, є той факт, що у клінічній практиці при прогнозуванні процесу та визначенні терапевтичної тактики дотепер не враховується інформація про різні прояви генетичних і молекулярно-біологічних змін на рівні пухлини та організму. За останні роки з'явилися дослідження, які доводять участь білків обміну ендогенного заліза у формування агресивного фенотипу пухлин РМЗ. Проте систематизованих робіт, присвячених вивченню ролі залізо зв'язуючого протеїну – лактоферину (ЛФ) у формуванні ступеня злоякісності РМЗ на сьогодні не існує. Враховуючи зазначене, актуальність дисертаційної роботи не викликає сумнівів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана у відділі моніторингу пухлинного процесу та дизайну терапії Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України відповідно до плану науково-дослідних робіт за такими темами: «Молекулярна епідеміологія металовмісних білків у взаємовідносинах пухлини та організму» (2012-2016 рр.; № державної реєстрації 0112U002197), «Роль лактоферину в ініціації та перебігу найбільш розповсюджених гормонзалежних злоякісних новоутворень» (2016-2018 рр., № держреєстрації 0115U005381), «Молекулярно-біологічні фактори гетерогенності злоякісних клітин та варіабельність клінічного перебігу гормонозалежних пухлин» (2017-2021 рр., № держреєстрації 0117U002034).

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Дисертаційна робота Собченка С.О. є закінченим науковим дослідженням, яке виконано на високому методичному рівні. Високий рівень обґрунтованості наукових положень та висновків сформульованих у дисертації, забезпечені професійним вирішенням автором низки наукових завдань, що сприяло реалізації поставленої мети дослідження, та адекватністю структурно-логічної схеми дослідження визначеній меті: кожен наступний розділ чи підрозділ органічно пов'язаний з попереднім і доповнює його.

Автором дисертації чітко окреслені і логічно побудовані мета та завдання дослідження, обґрунтовано теоретичні та методичні підходи щодо їх виконання, розроблено і апробовано відповідні пропозиції.

Робота виконана на експериментальному матеріалі (клітини 4 ліній РМЗ людини) та клінічному матеріалі 151 хворої на РМЗ I - II стадії відповідно до основних біоетичних норм та правил міжнародних і вітчизняних положень та принципів, які використовують у наукових цілях.

Дисертантом у роботі використано культуральні, морфологічні, імуноцитотаксичні, імуногістохімічні, імуноферментного аналізу, молекулярно-біологічні та статистичні методи дослідження. Для оцінки достовірності одержані експериментальні дані оброблено методами варіаційної статистики із використанням t-критерію Стюдента або U-критерію Манн-Уїтні, а також аналізу за методом Каплана-Мейєра. Об'єм проведених досліджень, їх інформативність дозволили досягти високого ступеня обґрунтованості наукових положень та висновків, сформульованих у дисертації. Детальна систематизація отриманих даних та їх ретельний аналіз дозволили дисертанту одержати факти, які свідчать про їх вагому значимість для онкології і мають як наукове, так і практичне значення.

Повнота викладу результатів роботи у наукових публікаціях. Основні результати дисертації опубліковано у 15 наукових роботах, з яких 1 глава

монографії, 5 статей у фахових наукових виданнях, рекомендованих МОН України (у тому числі 2 статті у журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз), 2 патенти України на корисну модель, 1 методичні рекомендації, 2 інформаційні листи про нововведення в системі охорони здоров'я та 4 тез у збірках наукових конференцій та з'їздів.

Публікації та автореферат у повній мірі відображають зміст дисертаційної роботи. Аналіз публікацій автора дозволяє зробити висновок про повноту викладу основних наукових положень дисертаційного дослідження у науковій літературі. Кількість публікацій є достатньою для висвітлення результатів дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук відповідно до вимог.

Новизна та практичне значення одержаних результатів. Наукова новизна дисертації Собченка С.О. полягає у тому, що автор вперше в експериментальній системі *in vitro* та *ex vivo* на клінічному матеріалі встановив клініко-патологічне та молекулярно-біологічне значення лактоферину при РМЗ.

Дослідженнями в системі *in vitro* доповнено наукові дані щодо зв'язку експресії ЛФ з такими молекулярно-біологічними ознаками клітин РМЗ як рецептрний статус, проліферативна активність, адгезивні та інвазивні властивості. *Ex vivo* на клінічному матеріалі вперше визначено зв'язок між показниками вмісту ЛФ як на рівні пухлини, так і на рівні організму зі ступенем злоякісності та молекулярно-біологічними особливостями РМЗ. Вперше визначено зв'язок експресії ЛФ з показниками виживаності хворих на РМЗ: 5-річна загальна виживаність хворих на РМЗ є значно гіршою у хворих з найбільш агресивним базальним молекулярним підтипом.

Обґрунтовано можливість використання показників експресії ЛФ та мікроРНК-214 для прогнозування агресивності перебігу та визначення ступеня злоякісності РМЗ. Запропоновано панель молекулярних маркерів, що дозволяє здійснювати високоточний прогноз агресивності перебігу РМЗ шляхом

поглибленої характеристики пухлинного процесу в молочній залозі та сприяє підвищенню показників виживаності хворих.

Структура та загальна характеристика роботи. Дисертація оформлена за класичною схемою із дотриманням існуючих правил, складається із вступу, огляду літератури та 5 розділів, у яких представлені матеріали і методи, використані при виконанні роботи, результати проведених досліджень, а також аналіз та узагальнення отриманих даних. В кінці роботи подані висновки та список використаної літератури, який включає 174 посилань, з яких 58 – кирилицею. Результати досліджень проілюстровані достатньою кількістю рисунків і таблиць.

Огляд літератури написаний чітко, зрозуміло. Він логічно поділений на 5 частин. У першій частині автор аналізує показники захворюваності та фактори ризику виникнення РМЗ, а також розкриває принципи лікування хворих. У 2 та 3 підрозділах детально описано молекулярно-генетичну класифікацію РМЗ, а також висвітлено питання щодо перспективи застосування молекулярно-біологічних маркерів для оцінки агресивності перебігу пухлинного процесу. У четвертому та п'ятому підрозділах здобувач наводить існуючі дані про роль порушень білків-регуляторів обміну заліза у виникненні та прогресії РМЗ, акцентувавши увагу на ЛФ.

У розділі 2 «Матеріали і методи досліджень» охарактеризовано експериментальні моделі, описано методи дослідження в системах *in vitro* та *ex vivo* та описано методи досліджень, використані для вирішення поставлених завдань.

Результати власних досліджень викладені у наступних 3 розділах дисертаційної роботи. **Третій розділ** присвячений вивченню в системі *in vitro* особливостей експресії ЛФ у клітинах ліній РМЗ різного ступеня злоякісності. Встановлено, що протестовані клітинні лінії характеризуються гетерогенністю за експресією ЛФ. Найбільші показники експресії ЛФ детектовано у клітинах високого ступеня злоякісності ліній MDA-MB-231 та MDA-MB-468, що

характеризуються відсутністю експресії рецепторів стероїдних гормонів, високою інвазивною активністю, а також низькими адгезивними властивостями.

У четвертому розділі дисертації наведено результати вивчення показників ЛФ *ex vivo* на клінічному матеріалі хворих на РМЗ. Встановлені асоціативні зв'язки вмісту ЛФ на рівні пухлини і організму з такими показниками злоякісності РМЗ як гістологічний тип, ступінь диференціювання та молекулярний підтип є підтвердженням його участі у патогенезі цієї форми раку.

П'ятий розділ дисертаційної роботи присвячений дослідженню особливостей експресії пухлинної та циркулюючої мікроРНК-214 у хворих на РМЗ, а також вивченню залежності показників ЛФ від молекулярно-біологічних особливостей РМЗ. Встановлено, що високий рівень експресії ЛФ у клітинах РМЗ низького ступеня диференціювання базального молекулярного підтипу є наслідком порушень експресії циркулюючої та пухлинно-асоційованої мікроРНК-214. Визначено зв'язок показників ЛФ з молекулярним профілем новоутворень та обґрунтовано можливість використання його показників для прогнозування агресивності перебігу тричі-негативного РМЗ.

У розділі 6 «Узагальнення та обговорення результатів дослідження» дисертантом проведено аналіз і узагальнення власних результатів дослідження з урахуванням літературних даних.

Зауваження до дисертації

У тексті дисертації зустрічаються невдалі вислови, стилістичні вирази, граматичні, синтаксичні та технічні помилки.

У огляді літератури бажано було навести існуючі дані літератури щодо використання мікроРНК для діагностики та прогнозування перебігу РМЗ.

Для більш повного уявлення про епігенетичні механізми порушень ЛФ при РМЗ бажано було дослідити показники експресії мікроРНК-214 у клітинах різного ступеня злоякісності в системі *in vitro*, а також проаналізувати виживаність хворих на РМЗ з урахуванням показників експресії зазначеної мікроРНК.

У розділі «Узагальнення та обговорення результатів дослідження» варто було більше уваги приділити механізмам порушень експресії ЛФ у клітинах різного ступеня злоякісності.

Запитання до дисертанта

1. Чи проводили Ви дослідження зв'язку рівня ЛФ у сироватці крові хворих на РМЗ з показниками СА-15-3?
2. Які з досліджених Вами маркерів можуть бути використані для моніторингу ефективності медикаментозного лікування у хворих на РМЗ?
3. Що відомо про прогностичне значення ЛФ та мікроРНК-214 у хворих на інші гормонозалежні новоутворення?
4. Ваша робота, окрім фундаментального має також і прикладний аспект, чи плануєте ви далі проводити дослідження і якщо так, то в якому напрямку?

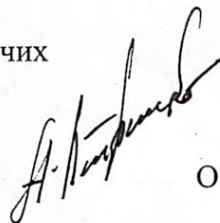
В той же час, слід відмітити, що наведені зауваження не мають принципового характеру, не знижують високого наукового рівня дисертації, а спрямовані тільки на її доповнення та вдосконалення.

Таким чином, дисертаційна робота Собченка С.О. є закінченою, самостійно виконаною науковою працею, в якій проведено вирішення задачі, спрямованої на з'ясування значення ЛФ для оцінки перебігу пухлинного процесу та визначення ступеня злоякісності РМЗ. За своєю актуальністю, науковою новизною, методичним рівнем, обсягом проведених досліджень, теоретичною і практичною значимістю отриманих результатів, логічністю та обґрунтованістю висновків представлена на захист дисертаційна робота **Собченка Сергія Олександровича на тему: «Клініко-патологічне та молекулярно-біологічне значення лактоферину при раку молочної залози»** відповідає вимогам п. 11

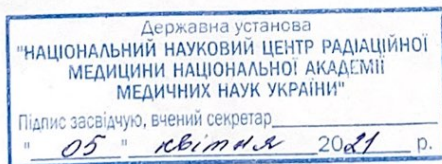
Собченка Сергія Олександровича на тему: «Клініко-патологічне та молекулярно-біологічне значення лактоферину при раку молочної залози» відповідає вимогам п. 11 постанови Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567 “Про затвердження Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника”, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.07 — онкологія.

Офіційний опонент:

Завідувач відділу радіоіндукованих онкологічних захворювань Інституту клінічної радіології
ДУ «ННЦРМ НАМН України»
доктор медичних наук, професор



О.О. Литвиненко



к. м. п.

Голісина С. Б.