

ВІДГУК

**офіційного опонента на дисертаційну роботу Собченка Сергія
Олександровича «КЛІНІКО-ПАТОЛОГІЧНЕ ТА МОЛЕКУЛЯРНО-
БІОЛОГІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЛАКТОФЕРИНУ ПРИ РАКУ МОЛОЧНОЇ
ЗАЛОЗИ», що подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних
наук до спеціалізованої вченої ради Д 26.155.01 в Інституті
експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького
НАН України**

(спеціальність 14.01.07 – онкологія)

Актуальність теми. На сьогоднішній день рак молочної залози (РМЗ) займає перші місця в структурі злоякісних новоутворень і залишається найбільш поширеними серед жіночого населення як в Україні, так і в усьому світі. Значна варіабельність клінічних проявів РМЗ потребує пошуку і виявлення нових ланок в його патогенезі, показники яких би корелювали з клініко-патологічними та молекулярно-біологічними особливостями пухлинного процесу. Саме цій проблемі і була присвячена дисертаційна робота Собченко С.О. мета якої полягала в оцінці значення лактоферину (ЛФ) для поглибленої характеристики та прогнозування агресивності перебігу РМЗ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана на базі відділу 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 положень дисертаційної роботи. Достовірність та обґрунтованість викладених у дисертації наукових положень забезпечена достатньою кількістю моделей, коректним плануванням експериментів та використанням широкого спектру методів дослідження, адекватних конкретно сформульованій меті та задачам дослідження, а також використанням сучасних методів статистичного аналізу отриманих даних.

Висновки відповідають меті та задачам дослідження, кваліфіковано обґрунтовані, правомірні, оскільки випливають із змісту дисертації, базуються на аналізі та узагальненні отриманих власних даних та є логічним завершенням роботи.

Наукова новизна. Проведене комплексне дослідження в системі *in vitro* та на клінічному матеріалі дозволило вперше в Україні з'ясувати, що вміст ЛФ на рівні пухлини і організму корелює з такими клініко-патологічними та молекулярно-біологічними особливостями РМЗ гістологічний тип, ступінь диференціювання, молекулярний підтип, рецепторний статус та проліферативна активність новоутворень. Доведена можливість використання показників експресії ЛФ у пухлинній тканині в якості прогностичного фактора виживаності хворих на РМЗ найбільш агресивного тричі-негативного молекулярного підтипу. Встановлено, що ключову роль у механізмах порушень експресії ЛФ відіграє мікроРНК-214.

Практичне значення. Розроблено спосіб визначення ступеня злоякісності РМЗ шляхом дослідження показників експресії ЛФ та мікроРНК-214 у пухлинних клітинах операційного матеріалу, що дає можливість здійснювати високоточний прогноз агресивності перебігу пухлинного процесу та підвищити ефективність комплексного лікування хворих. Доведено, що дослідження рівня циркулюючої мікроРНК-214 може бути використаним для моніторингу перебігу РМЗ.

Структура і зміст дисертації, дотриманість діючих вимог щодо оформлення дисертації та автореферату. Дисертація обсягом 145 сторінок складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали і методи

дослідження», 3 розділів власних досліджень, розділу «Узагальнення та обговорення результатів дослідження», висновків, списку використаних джерел літератури, який налічує 174 посилань (у тому числі 58 кирилицею та 116 латиницею). Дисертація містить 29 рисунків і 23 таблиці.

У «Вступі» представлено мету і завдання роботи, об'єкт, предмет і методи дослідження, особистий внесок дисертанта і результати апробації наукової роботи.

В огляді літератури Собченко С.О. виділив 5 підрозділів, де охарактеризував сучасний стан досліджуваної проблеми, акцентувавши увагу на ролі порушень білків-регуляторів обміну заліза у виникненні та прогресії РМЗ, в тому числі ЛФ, а також перспективах застосування існуючих молекулярно-біологічних маркерів для оцінки агресивності перебігу пухлинного процесу.

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

Зауваження:

В цьому розділі бажано було б більш широко розписати клінічні методи дослідження хворих на РМЗ.

У розділах 3, 4 і 5 представлені результати власних досліджень.

У розділі 3 автор описує результати досліджень особливостей експресії ЛФ у клітинах РМЗ людини різного ступеня злоякісності, а також аналізує зв'язок показників експресії ЛФ з деякими молекулярно-біологічними характеристиками клітин досліджених ліній РМЗ.

Розділ 4 присвячений дослідженню зв'язку показників ЛФ у сироватці крові та пухлинних клітинах хворих на РМЗ із клініко-патологічними особливостями пухлинного процесу. Встановлено асоціацію рівня ЛФ у сироватці крові із віком та станом репродуктивної функції хворих на РМЗ. Найбільш високі показники ЛФ ідентифіковано у сироватці крові та пухлинній тканині хворих на протоковий РМЗ низького ступеня диференціювання, базального молекулярного підтипу.

Зауваження:

В цьому розділі основний масив отриманих даних, представлений у вигляді гістограм, що займають значний об'єм, але мають обмежену інформативність. Вважаю, що частину отриманих результатів варто було представити у вигляді таблиць.

У 5 розділі дисертаційної роботи автором досліджено особливості експресії пухлинної та циркулюючої мікроРНК-214 у хворих на РМЗ, вивчено залежність показників експресії ЛФ від статусу експресії молекулярно-біологічних маркерів клітин РМЗ, а також здійснено оцінку значення експресії ЛФ для прогнозування агресивності перебігу пухлинного процесу. Отримані дані підтверджують участь мікроРНК-214 у формуванні ступеня злоякісності РМЗ та свідчать про її ключову роль у механізмах порушень експресії ЛФ. Визначено, що рівень ЛФ на рівні пухлини та організму корелює з рецепторним статусом та проліферативною активністю новоутворень. Обґрунтовано можливість використання показників експресії ЛФ для прогнозування агресивності перебігу РМЗ базального молекулярного підтипу.

Зауваження:

отримані дані щодо особливостей експресії мікроРНК-214 у сироватці крові та пухлинній тканині хворих на РМЗ бажано було подати в окремому розділі.

У розділі «Узагальнення та обговорення результатів дослідження» автор, обговорюючи власні дані, зіставляє їх з відомостями літератури, а також висловлює власну думку з приводу певних питань.

Зауваження:

в цьому розділі є деякі повтори та стилістичні помилки.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях та авторефераті. Результати науково-дослідної роботи були представлені на фахових науково-практичних конференціях. За темою дисертації опубліковано 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. Окремо слід відзначити, що результати дисертаційної роботи впроваджені в клінічну практику провідних онкологічних установ України згідно з інформаційними листами та актами впровадження.

Автореферат оформлено згідно існуючих вимог і загалом у ньому відображені усі пункти і положення дисертаційної роботи.

Висновки наукової роботи ґрунтуються на отриманих автором результатах клінічних, лабораторних, інструментальних досліджень з використанням адекватних методів статистичної обробки даних.

Зауваження, які були вказані після рецензування кожного розділу дисертації не змінюють в цілому позитивне враження від наукової роботи.

Під час рецензування виникли наступні запитання:

- 1. Що відомо з даних літератури про прогностичне значення показників ЛФ у хворих на злоякісні новоутворення іншого гістогенезу, зокрема пухлини шлунково-кишкового тракту?**
- 2. Які з досліджених Вами показників є найбільш перспективними для використання в клінічній практиці (мікроРНК або ЛФ)?**
- 3. Чи можуть бути використані показники мікроРНК-214 для ранньої діагностики РМЗ?**

Висновок

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 «Клініко-патологічне та молекулярно-біологічне значення лактоферину при раку молочної залози»** відповідає вимогам п. 11 “Порядку присудження наукових ступенів”, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 (зі змінами, внесеними згідно з постановою Кабінету Міністрів України № 656 від

змінами, внесеними згідно з постановою Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015), а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.07 — онкологія.

Офіційний опонент:

завідувач кафедри онкології

Національного університету

охорони здоров'я України

імені П.Л. Шупика МОЗ України

доктор медичних наук, професор



П. І. Гордійчук

Гордійчук засвідчує
секретар В. Гордійчук
[Signature]