

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента

на дисертаційну роботу

НЕБОРЕЦЬ АНАСТАСІЇ ДМИТРІВНИ

на тему

**«ЦИТОМОРФОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОФЕНОТИПОВІ
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРВИННО-МЕТАСТАТИЧНОГО РАКУ
ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ»,**

**представлену до захисту на здобуття ступеня доктора філософії з галузі
знань 22 «Охорона здоров'я» зі спеціальності 222 «Медицина» (наукова
спеціальність «Онкологія»)**

Ступінь актуальності обраної теми

Рак грудної залози (РГЗ) є одним із найбільш поширених онкологічних захворювань серед жінок, а рівень спричиненої ним смертності останніми роками стрімко зростає. Одними з найпоширеніших та найважчих ускладнень цього захворювання є кісткові метастази, які визнані основною причиною смерті та ознакою зниження тривалості і якості життя пацієнтів. Саме метастатична генералізація стає головною причиною летальності жінок з прогресуючими формами захворювання. Клінічні дослідження переконливо свідчать про наявність тісного зв'язку між гормонзалежними пухлинами та метаболічними порушеннями, зокрема компонентами метаболічного синдрому (MetS), який здатен викликати зміни в архітектоніці новоутворення; впливати на: біохімічні та біомеханічні властивості стромы, сприяти появі окремих нетипових гістологічних ознак; рецептор інсуліноподібного фактора росту 1 (IGF-1R); перебудову пухлинного мікрооточення і подальшої реалізації метастазування. Тому надзвичайно важливим є поглиблення досліджень у напрямку встановлення взаємозв'язків між специфічними змінами архітектоніки пухлинної тканини та модифікацією її рецепторного профілю з урахуванням метаболічного статусу хворих. Враховуючи викладене, не

викликає сумнівів актуальність дисертаційної роботи Неборець Анастасії Дмитрівни, присвяченої вирішенню проблеми оптимізації прогностичних моделей та розробці персоніфікованих стратегій ведення пацієток із первинно метастатичним раком грудної залози (пМРГЗ).

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Робота виконана у відділі моніторингу пухлинного процесу та дизайну терапії ІЕПОР імені Р.Є. Кавецького НАН України. Усі наукові положення дисертації базуються на фактичних даних, є науково та об'єктивно обґрунтованими, чітко сформульованими, містять нові важливі наукові узагальнення та є логічним підсумком проведених досліджень. Використані сучасні методи відповідають поставленим завданням та дозволили отримати достовірні результати. Достовірність та обґрунтованість наукових положень, викладених у дисертації, забезпечена достатньою кількістю обстежених пацієток, використанням високоінформативних методів дослідження та застосуванням коректних методів статистичного аналізу отриманих результатів. Висновки дисертаційної роботи сформульовані чітко, зрозуміло, відображають отримані результати та повністю відповідають поставленим задачам. Отримані результати досліджень представлені у 8 наукових працях, зокрема у 4 наукових статтях, 1 з яких у виданні, що індексується у наукометричній базі даних Scopus (Experimental Oncology, 2024 - імпакт фактор 1,2), 4 тезах доповідей наукової конференції.

Дисертація виконувалась в рамках науково-дослідних робіт Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України: «Роль маркерів ремоделювання кісткової тканини у формуванні ступеня злякисності найбільш розповсюджених 20 гормонозалежних новоутворень» (2019-2023 рр., державний реєстраційний №0118U005468); «Молекулярно-біологічні фактори гетерогенності злякисних клітин та варіабельності клітинного перебігу гормонзалежних пухлин» (2017-2021 рр., державний реєстраційний №0117U002034); «Верифікація ключових патоморфологічних ознак пухлинного росту як інноваційних елементів

штучного інтелекту в оптимізації технології діагностики раку молочної залози» (2021-2022 рр., державний реєстраційний №0112U110569).

Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях

Авторкою вперше визначено комплекс цитоморфологічних та імунофенотипових характеристик пМРГЗ, асоційованого з MetC, доведено, що наявність MetC у пацієток на пМРГЗ асоціюється зі зростанням ризику множинного метастатичного ураження віддалених органів, що значно розширює розуміння патогенезу захворювання.

Вперше доведено, що характерною ознакою тканини пМРГЗ за наявності MetC є висока частота гіалінової дегенерації стромального компоненту мікрооточення, формування перитуморальних зон ретракції. Встановлено достовірний зв'язок між наявністю множинного метастазування та утворенням зон ретракції у тканині пМРГЗ.

Вперше встановлено асоціацію між експресією IGF-1R у тканині пМРГЗ хворих із MetC та множинним ураження віддалених органів, порівняно із такою у пацієток із виявленим солітарним метастатичним ураженням. З'ясовано особливості топології віддаленого метастазування в залежності від експресії IGF-1R.

Авторкою проведено всебічне дослідження особливостей експресії матрицелюлярних білків (OPN та ON) у тканині хворих на пМРГЗ на тлі MetC. Відзначено наявність зв'язку між рівнем експресії OPN та наявністю MetC у хворих на пМРГЗ.

Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Дисертаційна робота Неборець Анастасії Дмитрівни є закінченим науковим дослідженням, яке виконано на високому методичному рівні. Отримані результати наукового дослідження, проведеного дисертанткою, базуються на використанні сучасних методів дослідження, включаючи детальний аналіз літератури, впровадження новітніх клініко-лабораторних

методів діагностики, а також проведення статистичної обробки даних. Висновки дисертації є логічно пов'язаними з отриманими результатами, що забезпечує їх наукову обґрунтованість та достовірність. Здобувачка продемонструвала високий рівень компетентності в проведенні дослідження, що дозволило досягти нових теоретичних та практичних результатів у сфері розробки персоніфікованих стратегій ведення пацієток із первинно метастатичним раком грудної залози.

Результати роботи дають чітку уяву про особливості досліджуваних процесів. Детальна систематизація отриманих даних та їх ретельний аналіз дозволили дисертантці отримати факти, які свідчать про їх значимість для онкології і мають як науково-теоретичне, так і практичне значення. Отже, наукові положення і висновки дисертаційної роботи є обґрунтованими.

Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Для вирішення поставлених завдань, авторкою дисертаційної роботи обрано сучасні та відповідні до поставленої мети біохімічні, молекулярно-біологічні, статистичні методи дослідження.

При виконанні досліджень авторка продемонструвала високий рівень набуття теоретичних знань, умінь, навичок, оволоділа методологією наукової діяльності, що дало їй можливість одержати нові науково обґрунтовані теоретичні та практичні результати проведених досліджень та розв'язати конкретне наукове завдання щодо особливості цитоархітекtonіки та значимості деяких імунофенотипових маркерів первинно-метастатичного раку грудної залози за наявності метаболічного синдрому.

Сучасний методичний рівень роботи, інформативність використаних методів дослідження та адекватність статистичного аналізу дозволяють вважати, що результати дослідження повністю відповідають поставленій меті та завданням, а висновки є достовірними і науково обґрунтованими.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Практичне значення дослідження полягає в розробці та обґрунтуванні нових підходів до прогнозування агресивності перебігу пМРГЗ та ризику

розвитку кісткових метастазів. Використання імуногістохімічного дослідження рівнів експресії OPN, ON та IGF-1R у пухлинній тканині відкриває можливості для більш детальної характеристики пМРГЗ у пацієток із MetC, оптимізувати тактику лікування пацієнтів на основі індивідуалізованого підходу.

Теоретично-експериментальні результати дисертаційної роботи мають значний науковий інтерес та надають сучасні уявлення про патогенез РГЗ та роль MetC у прогресуванні захворювання. Отримані дані можуть бути використані для розробки нових алгоритмів лікування пацієнтів із РГЗ. Впровадження отриманих даних у клінічну практику в майбутньому забезпечить персоніфікований терапевтичний підхід для пацієток з метаболічними дисфункціями. Результати дослідження та розроблений алгоритм можуть бути використані в практичній роботі онкологічних диспансерів та патоморфологічних лабораторіях України, запроваджені в освітній процес лікарів-інтернів, клінічних ординаторів і лікарів-онкологів на циклах спеціалізації та підвищення кваліфікації.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

Дисертаційна робота Неборець Анастасії Дмитрівни викладена українською мовою на 147 сторінках. Робота складається з анотації, змісту, переліку умовних позначень, списку робіт здобувача за темою, вступу, 7 розділів (огляду літератури, матеріалів і методів дослідження та 4 розділів власних досліджень), узагальнення і аналізу отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Список цитованої літератури містить 205 найменувань, з яких 8 – кирилицею та 197 – латиницею. Робота ілюстрована 26 таблицями та 20 рисунками, 1 схемою, містить 1 формулу.

Анотація у стислій формі представляє основні тези дисертаційного дослідження, наводить перелік публікацій, в яких викладені основні результати представленої дослідження. Анотація викладена українською і англійською мовами.

У вступі дисертаційної роботи авторка обґрунтовує актуальність обраної теми, формулює мету і завдання дослідження, висвітлює наукову новизну та

практичне значення отриманих результатів, а також підкреслює особистий внесок у проведенні дослідження.

Розділ «Огляд літератури» містить детальний аналіз існуючих досліджень у галузі сучасних тенденцій поширеності пМРГЗ, патогенетичний взаємозв'язок MetC з метастатичним фенотипом РГЗ та шляхи впливу компонентів MetC на агресивність перебігу РГЗ. Авторка акцентує увагу на сучасних досягненнях у використанні молекулярно-біологічних маркерів, таких як остеопонтин (OPN) та остеонектин (ON), у процесах кісткової ремодуляції та розвитку метастазів.

Розділ «Матеріали і методи дослідження» містить опис методів, які були використанні в ході виконання роботи. Авторка детально описала методологічний підхід до проведення досліджень, включаючи підбір клінічного матеріалу, а також аналіз експресії молекулярних маркерів. Проведено оцінку даних пацієнтів, що дозволило удосконалити методи прогнозування перебігу метастатичних форм РГЗ на основі комплексного оцінювання молекулярно-біологічного профілю пухлини.

Результати та обговорення власних досліджень представлені в розділах 3–6. Розділ 3 «Клініко-патоморфологічна характеристика первинно-метастатичного РГЗ та особливості його перебігу у пацієток з метаболічним синдромом» присвячений дослідженню клініко-патоморфологічних особливостей розвитку захворювання у пацієток з пМРГЗ на фоні метаболічного синдрому. Авторка розкриває патофізіологічні механізми, що пов'язують MetC з прогресією РГЗ, акцентуючи увагу на високому ризику множинного метастазування. Проведено аналіз показників загальної виживаності пацієток з пМРГЗ за умови наявності MetC.

В розділі 4 «Морфологічні індикатори агресивності первинно-метастатичного раку грудної залози, асоційовані з метаболічним синдромом» представлено та проаналізовано зв'язок морфологічних маркерів несприятливого перебігу пМРГЗ з наявністю MetC, роль морфологічних маркерів у розвитку агресивного варіанту пМРГЗ.

В розділі 5 «Значення молекулярних маркерів IGF-1R, OPN та ON в індивідуалізації прогнозування перебігу первинно-метастатичного раку грудної

залози» авторка аналізує роль експресії молекулярних маркерів та їх зв'язок з клініко-патоморфологічними характеристиками пМРГЗ, експресії досліджуваних маркерів у пацієток з різними клініко-патологічними характеристиками та аналіз експресії молекулярних маркерів залежно від характеру метастазування у віддалені органи.

Розділ 6 «Розробка алгоритму прогнозування перебігу пМРГЗ у пацієток з метаболічним синдромом» присвячений оптимізації моніторингу пацієток на пМРГЗ з формуванням груп високого ризику, багатофакторному моделюванню виживаності пацієток на пМРГЗ та методологічному обґрунтуванню моделі та системи присвоєння балів.

Розділ «Узагальнення та обговорення отриманих результатів» містить аналіз наукової літератури з питань сучасних тенденцій поширеності пМРГЗ у пацієток з метаболічним синдромом. Поряд з цим, проведено узагальнення та обговорення результатів власного дослідження, яке підкреслює важливість використання сучасних молекулярно-біологічних маркерів у прогнозуванні раку грудної залози у пацієток з метаболічним синдромом, що має значний науковий і практичний інтерес. Авторкою проведено клініко-патоморфологічну характеристику та досліджено морфологічні індикатори агресивності первинно-метастатичного раку грудної залози, асоційовані з метаболічним синдромом, визначено значимість маркерів IGF-1R, OPN та ON в індивідуалізації прогнозування перебігу первинно-метастатичного раку грудної залози. На основі отриманих даних дисертанткою розроблено алгоритм прогнозування перебігу пМРГЗ у пацієток із метаболічним синдромом, що потребують динамічного спостереження та призначення індивідуалізованої тактики лікування.

Висновки відповідають поставленим меті та завданням, повністю відображають отримані результати дослідження.

Представлені в дисертаційній роботі «Практичні рекомендації» є корисними для забезпечення детальної характеристики агресивності пухлинного процесу у пацієток на пМРГЗ, що дозволить персоналізувати тактику клініко-інструментального моніторингу перебігу пМРГЗ.

Таким чином, дисертація Неборець Анастасії Дмитрівни відповідає існуючим вимогам та є завершеною науковою працею, результати якої вирішують актуальну наукову задачу сучасної експериментальної та клінічної онкології.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Результати дисертаційного дослідження мають значний потенціал для впровадження в практичну діяльність високоспеціалізованих медичних закладів, що займаються діагностикою та лікуванням раку грудної залози. Вони можуть бути корисними для забезпечення детальної характеристики агресивності пухлинного процесу у пацієток на пМРТЗ із метаболічним синдромом. Крім того, отримані результати можуть бути використані на кафедрах медичних закладів вищої освіти при підготовці фахівців, а також слугувати основою для створення навчальних програм, спрямованих на підвищення кваліфікації лікарів-онкологів та мамологів.

Відсутність (наявність) порушення академічної доброчесності

У процесі проведення експертної оцінки дисертаційної роботи «Цитоморфологічні та імунофенотипові особливості первинно-метастатичного раку грудної залози» за допомогою програмного забезпечення Strike Plagiarism було встановлено, що текст дисертації є оригінальним і не містить ознак академічного плагіату, фальсифікації або інших порушень наукової етики. Це підтверджує високий рівень наукової доброчесності автора та самостійність виконаного дослідження.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача

Дисертаційна робота Неборець Анастасії Дмитрівни є добре структурованою, логічно побудованою та містить науково обґрунтовані положення. Проте, під час рецензування дисертації виникли деякі зауваження щодо її оформлення, які не мають принципового характеру та не зменшують цінність, а спрямовані тільки на її доповнення та вдосконалення.

Зауваження:

1. У тексті дисертації зустрічаються стилістичні та орфографічні помилки, що потребують коригування.

2. Представлена в розділі 2 характеристика груп пацієнтів, включених в дослідження, потребує незначного уточнення.

У порядку дискусії бажано почути відповідь на деякі **запитання**:

1. За яким принципом було обрано конкретно взяті морфологічні патерни для аналізу у пацієток на первинно-метастатичний рак грудної залози з метаболічним синдромом?

2. Як гіалінова дегенерація стромального компоненту та утворення перитуморальних зон ретракції можуть бути пов'язані з більш агресивним фенотипом раку грудної залози?

3. Чим можна пояснити зниження експресії IGF-1R та остеонектину в пухлинній тканині первинно-метастатичного раку грудної залози у пацієток з ізольованим метастатичним ураженням кісток?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам, які передбачені для здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD)

Дисертаційне дослідження Неборець Анастасії Дмитрівни «Цитоморфологічні та імунофенотипові особливості первинно-метастатичного раку грудної залози», представлене на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» є самостійною завершеною науковою працею, що містить новітні наукові положення, які обґрунтовані отриманими результатами, і сприяють вирішенню важливої наукової задачі медицини – оптимізації прогностичних моделей та розробці персоніфікованих стратегій ведення пацієток із первинно метастатичним раком грудної залози із метаболічним синдромом.

За методичним рівнем виконання, обсягом проведених досліджень, науковою новизною результатів, повнотою публікацій матеріалів дослідження, їх апробації на наукових конференціях дисертаційне дослідження відповідає наказу МОН України «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» від

12 січня 2017 р. №40 та положенню Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» (зі змінами, внесеними згідно із постановою Кабінету Міністрів України №341 від 21.03.2022р. та постановою Кабінету Міністрів України №502 від 19.05.2023р.), а його автор заслуговує присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний рецензент:

с.н.с. відділу цитоморфології та
молекулярно-біологічних маркерів
пухлинного росту
Інституту експериментальної
патології, онкології і радіобіології
ім. Р.Є. Кавецького НАН України,
кандидат біологічних наук

Сергій ГОГОЛЬ

