

РЕЦЕНЗІЯ

**доктора медичних наук, провідного наукового співробітника відділу
моніторингу пухлинного процесу та дизайну терапії Інституту
експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького**

Національної академії наук України

ВІТРУКА ЮРІЯ ВАСИЛЬОВИЧА

на дисертаційну роботу

НЕБОРЕЦЬ АНАСТАСІЇ ДМИТРІВНИ

на тему

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

подану на здобуття ступеня доктора філософії

з галузі знань 22 «Охорона здоров'я»,

зі спеціальності 222 «Медицина»

Актуальність дисертаційної роботи.

Рак грудної залози (РГЗ) є одним із найпоширеніших злоякісних новоутворень у жінок в Україні та світі, утримуючи лідерствосеред причин смертності від раку. Незважаючи на значне покращення ранньої діагностики, велика кількість випадків РГЗ діагностується в занедбаній стадії, ефективність лікування яких є низькою, що визначає особливу наукову та клінічну актуальність вивчення особливостей первинно-метастатичного раку грудної залози (пмРГЗ).

Сучасні дані свідчать, що біологічна агресивність пухлини детермінується не лише генетично, а й під впливом системних факторів, ключовим з яких є метаболічний синдром (MetS). Попри зростаючу поширеність MetS, механізми його впливу на формування агресивного метастатичного фенотипу пмРГЗ залишаються недостатньо вивченими.

Тому пріоритетним напрямком сучасної онкології є комплексне дослідження взаємозв'язків між архітектонікою пухлинної тканини, її рецепторним профілем та метаболічним статусом хворих, а також розробка цілісного клініко-діагностичного алгоритму, з метою стратифікації пацієнток за групами ризику для подальшої розробки персоналізованого лікування пМРГЗ.

Зв'язок роботи з державними і галузевими науковими програмами

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 злоякісності найбільш розповсюджених 20 гормонозалежних новоутворень» (2019-2023 рр., державний реєстраційний №0118U005468), «Молекулярно-біологічні фактори гетерогенності злоякісних клітин та варіабельності клітинного перебігу гормонозалежних 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).

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Дисертаційна робота Неборець А.Д. є завершеною науковою працею, її структура відповідає вимогам МОН України. Дисертаційна робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження і чотирьох розділів власних досліджень, а також узагальнення та обговорення отриманих результатів. В кінці кожного розділу наводяться підсумки.

Ілюстративний матеріал, представлений у дисертації, є цілком достатнім для підтвердження текстового змісту дослідження. Таблиці та рисунки адекватно

відображають обсяг проведених досліджень та відзначаються високою інформативністю. Наведене свідчить, що отримані результати проведених досліджень, наукові положення, висновки та рекомендації, сформульовані у дисертації, є обґрунтованими та вірогідними.

Дисертаційна робота викладена на 147 сторінках друкованого тексту, з яких 118 – основний текст. Дисертація містить такі розділи: анотація, вступ, огляд літератури, матеріали та методи досліджень, розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів досліджень, висновки та список використаних джерел. Робота ілюстрована 26 таблицями, 20 рисунками, однією схемою та однією формулою. Список використаної літератури нараховує 205 джерел: 9 – кирилицею, 196 – латиницею.

Анотація, подана українською та англійською мовами, відображає основні положення дисертації.

У вступі дисертації висвітлено актуальність теми, сформульовано мету та завдання дисертаційного дослідження, об'єкт та предмет дослідження, представлена новизна, практичне значення та особистий внесок здобувача, наводиться перелік публікацій та апробаційних результатів.

Огляд літератури містить детальний аналіз сучасних досліджень, що стосуються теми дисертації. Аспіранткою визначено проблематичні аспекти, суперечності та необхідність дослідження пмРГЗ, логічно обґрунтовано актуальність й доцільність проведення дисертаційної роботи.

У другому розділі «Матеріали і методи дослідження» описано методологічний підхід до дослідження, зокрема методику гістологічної та імуногістохімічної оцінки біопсійного матеріалу тканини пмРГЗ, а також методи статистичної обробки даних.

У третьому розділі детально описані клініко-патоморфологічні характеристики та особливості перебігу пмРГЗ у хворих з метаболічним синдромом, а також проаналізовано показники загальної виживаності та динаміку настання летального випадку, в залежності від наявності MetC.

Четвертий розділ присвячений аналізу індикаторів агресивності пмРГЗ, а саме морфологічним маркерам: ступеню вираженості гіалінової дегенерації строми та утворення перитуморальних зон ретракції в залежності від наявності MetC та агресивності перебігу пмРГЗ. Представлено конкретні клінічні випадки.

П'ятий розділ присвячений дослідженню особливостей експресії молекулярно-біологічних маркерів інсулінової осі (IGF-1R) та екстрацелюлярного матриксу (OPN та ON), обґрунтовано їх прогностичну значущість як індикаторів характеру системної прогресії пмРГЗ.

В шостому розділі на основі проведеного багатофакторного моделювання виживаності, представлено алгоритм оптимізованого моніторингу пацієток з пмРГЗ на тлі MetC із формування груп ризику. Створено систему стратифікації ризику – шкалу MAS (Metabolic-Aggressive Score), в основу якої покладено принцип об'єднання клінічного статусу пацієтки, молекулярного профілю пухлини та особливостей її патогістологічної архітекtonіки.

В розділ «Узагальнення та обговорення отриманих результатів», представлено основні етапи проведеного дослідження, підсумовані та проаналізовані результати власної роботи і порівняно їх із даними у вітчизняних та зарубіжних джерелах наукової літератури.

Висновки дисертаційної роботи є обґрунтовані, відповідають завданням, підтвержені отриманими фактичними даними, свідчать про досягнення мети дослідження, а практичні рекомендації – чіткі та спрямовані на персоналізоване лікування хворих на пмРГЗ.

Новизна дослідження та одержаних результатів

Вперше визначено комплекс цитоморфологічних та імунофенотипових характеристик пмРГЗ, асоційованого з MetC.

Вперше доведено, що наявність MetC у пацієток з пмРГЗ асоціюється зі зростанням ризику метастатичного ураження віддалених органів у 3,6 рази (ВШ=3.59;

95% ДІ 1.34–9.61; $p=0.011$). У переважної більшості хворих на пмРГЗ за наявності MetC діагностовано комбінований (кістково-вісцеральний) варіант метастатичного ураження віддалених органів ($p=0,013$), що свідчить про більш агресивний варіант перебігу захворювання.

Вперше визначено, що характерною ознакою тканини пмРГЗ за наявності MetC є висока частота гіалінової дегенерації стромального компоненту мікрооточення ($p=0,002$) та формування перитуморальних зон ретракції (ПЗР) ($p=0,014$). Встановлено кореляційний зв'язок між наявністю множинного метастазування та утворення зон ретракції у тканині пмРГЗ ($p=0,015$), що може вказувати на метаболічно-асоційоване ремоделювання позаклітинного матриксу пухлинної тканини.

Вперше встановлено асоціацію експресії IGF-1R у тканині пмРГЗ хворих із MetC ($p=0,006$) та множинного ураження віддалених органів, порівняно із такою у пацієток із виявленим солітарним метастатичним ураженням ($p<0,001$). З'ясовано особливості топології віддаленого метастазування в залежності від експресії IGF-1R: найнижчий рівень експресії зафіксовано за наявності ізольованого ураження кісткової системи ($106,7\pm 54,4$ балів H-Score), тоді як кістково-вісцеральний варіант ураження асоціюється зі зростанням експресії IGF-1R майже вдвічі ($193,8 \pm 58,5$ балів H-Score).

Вперше встановлено особливості матрицелюлярних білків у тканині хворих на пмРГЗ на тлі MetC. Визначено наявність зв'язку між рівнем експресії OPN та наявністю MetC у хворих на пмРГЗ ($p=0,05$). Достовірно меншу експресію ON виявлено у пухлинних клітинах хворих на пмРГЗ із ураженням кісткової системи ($116,8\pm 77,2$ балів H-Score), порівняно з показниками пацієток із діагностованими метастазами у вісцеральні органи ($212,8\pm 59,3$ балів H-Score, $p=0,002$).

Теоретичне та практичне значення одержаних результатів

У дисертаційній роботі Неборець Анастасії Дмитрівни обґрунтовано доцільність комплексного врахування цитоморфологічних ознак та показників експресії IGF-1R, матрицелюлярних білків OPN та ON для більш детальної характеристики пмРГЗ у хворих із MetC.

Розроблено алгоритм прогнозування агресивності перебігу пмРГЗ, що базується на інтегральній оцінці метаболічного статусу пацієток, показників експресії IGF-1R, OPN та ON, а також визначення наявності перитуморальної зони ретракції у пухлинній тканині. Використання запропонованого алгоритму дозволяє визначити пацієнтів з розвитком більш агресивного варіанту пмРГЗ, що був детермінований впливом MetC.

Впровадження отриманих даних у клінічну практику в майбутньому сприятиме вчасному виявленню кістково-вісцеральних метастазів, що забезпечить персоналізований терапевтичний підхід для пацієток із метаболічним синдромом та можуть бути використані в повсякденній роботі онкологічних диспансерів та патоморфологічних лабораторій України, запроваджені в освітній процес лікарів-інтернів, клінічних ординаторів, лікарів онкологів на циклах спеціалізації та підвищення кваліфікації.

Повнота викладу наукових положень та апробація результатів дисертації.

Основні положення дисертаційної роботи Неборець Анастасії Дмитрівни були широко представлені та обговорені на різноманітних регіональних та міжнародних конференціях, що підтверджує високий рівень апробації дослідження. Зокрема, результати досліджень висвітлені на II З'їзді ГО «Українська асоціація цитопатологів»: Можливості морфологічних методів у верифікації пухлинних і непухлинних захворювань на сучасному рівні (6-7 листопада 2023, м. Київ, Україна); Всеукраїнській міждисциплінарній фаховій школі «Здоров'я жінки. Сучасні перинатальні стратегії» (21-22 березня 2025, м. Чернівці, Україна); Міжнародній

науково-практичній конференції «Сучасні погляди на лікування гінекологічної та онкогінекологічної патології» (22-23 березня 2025, м. Івано-Франківськ, Україна); UkraineOncoGlobal-2025. Seasson3 (26 березня 2025, м. Київ, Україна); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Здоровий початок життя – запорука благополучного майбутнього» (4 квітня 2025, м. Київ, Україна); The International Conference on Cancer Science and Breast Cancer Therapy (12-13 травня 2025, Dubai, UAE).

Результати дисертаційного дослідження висвітлені у восьми опублікованих наукових роботах, зокрема чотири наукові статті у виданнях, рекомендованих МОН України, одна з яких у виданні, що індексується у наукометричній базі даних Scopus та у чотирьох тезах доповідей наукових конференцій.

Відсутність (наявність) порушення академічної доброчесності

У ході проведення експертної оцінки дисертаційної роботи «Цитоморфологічні та імунофенотипові особливості первинно-метастатичного раку грудної залози» з використанням програмного забезпечення для виявлення плагіату 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 свідчить про самостійне і коректне виконання дослідження.

Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення

У дисертаційній роботі виявлено кілька незначних стилістичних, орфографічних та механічних помилок, а також обписок, проте вказані недоліки не знижують наукової цінності та не впливають на сприйняття результатів і загальну наукову оцінку дисертаційної роботи.

В ході рецензування дисертаційної роботи все таки виникли кілька уточнюючих запитання, а саме:

- Наукова новизна, другий абзац: «У переважної більшості хворих на пмРГЗ за наявності MetC діагностовано комбінований (кістково-вісцеральний) варіант метастатичного ураження віддалених органів ($p=0,013$), що свідчить про більш агресивний варіант перебігу захворювання» – *у якого % хворих?*
- Практичне значення, другий абзац: «Впровадження отриманих даних у клінічну практику в майбутньому сприятиме вчасному виявленню кістково-вісцеральних метастазів, що забезпечить персоналізований терапевтичний підхід для пацієток із метаболічним синдромом» – *в тому числі хворих на неметастатичний рак грудної залози?*
- Рисунок 6.5. «Алгоритм оптимізованого моніторингу пацієток на пмРГЗ на тлі MetC з використанням інтегральної шкали MAS: «низький та високий ризик системної генералізації» – *правильнішим було б констатація факту по ступеню, а не ризик, так як ці пацієнти вже із радіологічно підтвердженим одиничним чи множинним метастазуванням? А от якщо цей алгоритм використати для хворих із неметастатичним РГЗ – тоді це дійсно був би ризик?!*

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

Дисертаційна робота Неборець Анастасії Дмитрівни «Цитоморфологічні та імунофенотипові особливості первинно-метастатичного раку грудної залози» представлено 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 допомагають у вирішенні важливого завдання медицини – оптимізації діагностики та лікування хворих на первинно-метастатичний рак 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 її автор заслуговує присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 - «Медицина».

Офіційний рецензент:

д. мед. н., провідний науковий співробітник

відділу моніторингу пухлинного

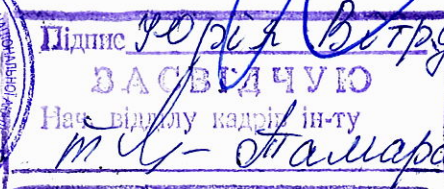
процесу та дизайну терапії

Інституту експериментальної патології,

онкології і радіобіології

ім. Р. Є. Кавецького НАН України

Юрій ВІТРУК



М. С. - Тамара Лебедева