

ВІДГУК

офіційного опонента

**доктора медичних наук, професора, завідувача навчально-наукового
центру неперервної професійної освіти Інституту післядипломної освіти**

НМУ імені О.О.Богомольця

ЧЕШУКА ВАЛЕРІЯ ЄВГЕНОВИЧА

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 роботи

На сьогоднішній день рак грудної залози продовжує утримувати статус найбільш розповсюдженого злоякісного новоутворення у світі, залишаючись при цьому однією з провідних причин смертності для осіб жіночої статі. Попри активне впровадження програм раннього виявлення, значна частка випадків захворювання діагностується вже на етапі системної дисемінації процесу, що визначає особливу наукову та клінічну актуальність вивчення саме первинно-метастатичного раку грудної залози.

Накопичені дані численних досліджень переконливо свідчать про наявність тісного зв'язку між гормонзалежними пухлинами та метаболічними порушеннями, одним з яких визначено метаболічний синдром. Наявність метаболічної дисфункції може суттєво обмежувати можливості стандартних діагностичних підходів у прогнозуванні перебігу онкологічного процесу та виборі оптимальної тактики, особливо пацієток з агресивними формами первинно-метастатичного раку грудної залози. З огляду на зазначене, поглиблене вивчення гістоархітекtonіки пухлинної тканини та модифікації

рецепторного профілю сприятиме кращому розумінню особливостей перебігу та прогнозу первинно-метастатичного раку грудної залози для подальшого використання у розробці персоналізованих стратегій ведення пацієнок з урахуванням їх метаболічного статусу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Дисертаційне дослідження виконано на базі відділу моніторингу пухлинного процесу та дизайну терапії Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України в рамках науково-дослідних робіт: «Роль маркерів ремоделювання кісткової тканини у формуванні ступеня злоякісності найбільш розповсюджених гормонозалежних новоутворень» (2019-2023 рр., державний реєстраційний №0118U005468); «Молекулярно-біологічні фактори гетерогенності злоякісних 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). Таким чином, робота має чіткий зв'язок з поточними науковими програмами та планами, що підкреслює її актуальність та наукову значущість у контексті вирішення важливих завдань сучасної онкології.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Дисертаційна робота Неборець А.Д. є комплексним науковим дослідженням, виконаним на високому методичному рівні із застосуванням принципів доказової медицини, обґрунтованості наукових положень та висновків, викладених у дисертації, забезпечені професійним вирішенням автора низки наукових завдань, що сприяло реалізації поставленої мети дослідження та адекватністю структурно-логічної схеми дослідження. Кожен наступний розділ чи підрозділ органічно пов'язаний із попереднім і доповнює його. Результати роботи чітко характеризують морфологічні та молекулярно-

біологічні ознаки, асоційовані з агресивним фенотипом первинно-метастатичного раку грудної залози у пацієток із метаболічним синдромом. Автором проведено детальне обговорення положень дисертації з використанням сучасних літературних даних. Отже, наукові положення та висновки дисертаційної роботи є цілковито обґрунтованими.

Наукова новизна одержаних результатів

Поглиблено наукові знання щодо асоціації метаболічних порушень з розвитком первинно-метастатичного раку грудної залози та його варіантів метастатичного ураження віддалених органів.

Вперше визначено комплекс цитоморфологічних характеристик первинно-метастатичного раку грудної залози, асоційованого з метаболічним синдромом. Визначено статистично значущий вплив метаболічного дисбалансу на формування перитуморальних зон ретракції та гіалінової дегенерації стромального компоненту пухлинної тканини. Встановлено достовірний зв'язок між наявністю множинного метастазування та утворенням перитуморальних зон ретракції у тканині первинно-метастатичного раку грудної залози, що вказує на більш агресивний перебіг захворювання за умови метаболічно-асоційованого ремоделювання позаклітинного матриксу пухлинної тканини.

Вперше встановлено залежність показників експресії інсуліноподібного фактора росту 1 (IGF-1R) та матрицелюлярних білків (OPN та ON) від наявності метаболічних порушень у пацієток на первинно-метастатичний рак грудної залози. З'ясовано особливості топології та об'єму метастатичного ураження віддалених органів в залежності від експресії IGF-1R та ON у тканині первинно-метастатичного раку грудної залози.

Практичне значення одержаних результатів

Обґрунтовано доцільність використання цитоморфологічних ознак та показників експресії рецепторів до IGF-1R та матрицелюлярних білків (OPN та ON) для детальної характеристики первинно-метастатичного раку грудної залози у пацієток із метаболічним синдромом. Розроблено алгоритм

прогнозування перебігу первинно-метастатичного раку грудної залози, що базується на інтегральній оцінці метаболічного статусу пацієнток, показників експресії IGF-1R, OPN та ON, а також визначення наявності перитуморальних зон ретракції у пухлинній тканині. Використання запропонованого алгоритму дозволить визначати пацієнтів із метаболічно-асоційованим варіантом захворювання, що забезпечуватиме підбір індивідуалізованої тактики лікування та сприятиме покращенню показників виживаності хворих на первинно-метастатичний рак грудної залози.

Повнота викладу результатів роботи у наукових публікаціях

Результати дисертаційного дослідження успішно апробовано шляхом публікації у провідних наукових виданнях. Загалом за матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 8 наукових праць, зокрема 4 наукові статті, 1 з яких у виданні, що індексуються у наукометричній базі даних Scopus (Experimental Oncology, 2024 – CiteScore 1,2) та 4 тезах доповідей наукових конференцій. Результати роботи представлені на науково-практичних конференціях, з'їздах.

Структура та загальна характеристика роботи

Дисертація викладена на 147 сторінках друкованого тексту, структурована за класичною схемою наукового дослідження і складається зі вступу, огляду літературних джерел, опису матеріалів та методів дослідження, розділу власних досліджень, аналізу отриманих даних, висновків та списку використаних джерел. Робота ілюстрована 20 рисунками, 26 таблицями, 1 схемою, містить 1 формулу. Список використаної літератури нараховує 205 джерел, з них 9 – кирилицею та 196 – латиницею.

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

У вступі детально висвітлено актуальність обраної теми дослідження, чітко сформульовано мету та завдання дисертаційної роботи. Окрім того, у даному фрагменті роботи представлено об'єкт та предмет дослідження, новизна, практичне значення та особистий внесок здобувача, наводиться

перелік публікацій та результатів апробації отриманих результатів.

В огляді літератури дисертантка детально висвітлила сучасні дослідження щодо проблем діагностики та особливостей метастатичного поширення раку грудної залози. Автор розглянула епідеміологічні аспекти захворюваності, акцентуючи увагу на ролі метаболічного синдрому як одного з важливих факторів, що впливають на агресивність перебігу первинно-метастатичного раку грудної залози.

У розділі *«Матеріали та методи дослідження»* дисертантка детально описала методологічний підхід до дослідження, зокрема підбір клінічного матеріалу, критерії, що були використані для визначення метаболічного синдрому, методику гістологічної та імуногістохімічної оцінки біопсійного матеріалу тканини первинно-метастатичного раку грудної залози, а також методи статистичної обробки даних.

У *третьому розділі* детально представлено клініко-патоморфологічний аналіз, проаналізовано показники загальної виживаності пацієнток на первинно-метастатичного раку грудної залози та динаміку настання летального випадку в залежності від наявності метаболічного синдрому.

Четвертий розділ присвячено аналізу особливостей цитоархітекtonіки тканини первинно-метастатичного раку грудної залози за умови наявності у пацієнток метаболічного синдрому. В якості морфологічних індикаторів агресивності захворювання визначено наявність та ступінь вираженості гіалінової дегенерації строми та утворення перитуморальних зон ретракції. В роботі представлено клінічні випадки з відповідними мікрофотографіями пухлинної тканини.

П'ятий розділ присвячено дослідженню особливостей рівня експресії рецепторів інсуліноподібного фактора росту 1 (IGF-1R), остеопонтину (OPN) та остеонектину (ON) у тканині первинно-метастатичного раку грудної залози. Обґрунтовано прогностичну значущість молекулярних маркерів у визначенні особливостей метастатичного поширення первинно-метастатичного раку грудної залози.

В *шостому розділі* шляхом побудови багатофакторної прогностичної моделі оцінено рівень впливу цитоморфологічних патернів та експресії IGF-1R, OPN, ON тканини первинно-метастатичного раку грудної залози за умови наявності у пацієток метаболічного синдрому. Отримані результати дозволили об'єднати клініко-морфологічні та молекулярно-біологічні параметри в єдиний алгоритм для об'єктивної стратифікації пацієток за групами ризику.

Сьомий розділ «Узагальнення та обговорення отриманих результатів», присвячений обговоренню основних результатів роботи, представлено ґрунтовно, з порівнянням достатньої кількості вітчизняних та зарубіжних джерел наукової літератури. Основні результати, наукові положення та висновки дисертації достатньо висвітлені у наукових працях здобувача, серед яких наявні публікації у вітчизняних фахових виданнях.

Всі розділи власних досліджень завершуються списком публікацій здобувача, що містять матеріал, поданий у відповідних частинах роботи.

Висновки дисертаційної роботи є обґрунтовані, відповідають завданням, підтверджені отриманими фактичними даними, свідчать про досягнення мети дослідження.

Відсутність (наявність) порушення академічної доброчесності.

У дисертаційній роботі відсутні порушення академічної доброчесності. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації

У дисертаційній роботі Неборець А.Д. виявлено незначну кількість недоліків, що стосуються стилістичних і орфографічних аспектів. Проте, зазначені зауваження носять дискусійний характер, а вказані недоліки не знижують наукової цінності та не впливають на сприйняття результатів і загальну наукову оцінку дисертаційної роботи. У порядку дискусії, під час офіційного захисту хотілося б отримати відповіді на наступні питання:

1. Чи зустрічається крайова зона регресії в пухлинах без метаболічного синдрому?
2. Як розподіляються пацієнти з метаболічним синдромом у вашому дослідженні за молекулярними підтипами?
3. Які рекомендації можуть бути надані пацієнтам з гіршим прогнозом згідно даних вашого алгоритму і шкали? В чому буде полягати ескалація лікування і навпаки деескалація в разі благоприємного прогнозу.

Висновок щодо відповідності дисертації вимогам «Порядку присудження наукових ступенів» до дисертації на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертаційне дослідження Неборець Анастасії Дмитрівни на тему «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 самостійним науковим дослідженням, виконаним на високому рівні. У роботі чітко викладено результати комплексного наукового дослідження, які мають вагомe значення для медицини, зокрема онкології. Дисертантка проявила високий рівень володіння методологією наукової роботи, продемонструвала здатність до критичного аналізу та синтезу наукових даних, а також запропонувала нові підходи прогнозування первинно-метастатичного раку грудної залози. Результати дослідження, викладені у дисертації, є актуальними та практично значущими, які в майбутньому можуть бути впровадженні у клінічній практиці. За методичним рівнем виконання, обсягом проведених досліджень, науковою новизною результатів, повнотою публікацій матеріалів дослідження 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

