

ВІДГУК

офіційного опонента

доктора медичних наук, професора

ЛИТВИНЕНКА ОЛЕКСАНДРА ОЛЕКСАНДРОВИЧА

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

Рак грудної залози стабільно утримує статус найбільш розповсюдженого злоякісного новоутворення у світі, залишаючись при цьому однією з провідних причин смертності серед жіночого населення. Попри активне впровадження програм скринінгу та раннього виявлення, значна частка випадків захворювання маніфестує вже на етапі системної дисемінації процесу. Таким чином, первинно-метастатичний рак грудної залози (пМРГЗ) набуває особливого клінічного значення, оскільки хворі характеризуються несприятливим прогнозом уже на момент встановлення діагнозу. Швидка генералізація процесу свідчить про біологічну агресивність даної форми захворювання, механізми якої потребують детального перегляду.

Сучасна онкологія розглядає пухлинний ріст у нерозривному зв'язку з метаболічним профілем організму. Зокрема, метаболічний синдром (МетС) виступає системним модулятором, що здатний суттєво трансформувати біологічну поведінку гормонзалежних новоутворень та створювати перешкоди для об'єктивного прогнозування перебігу захворювання за стандартними критеріями. Хронічна гіперінсулінемія, системна запальна відповідь та дисліпідемія, притаманні МетС, створюють специфічні умови для стимуляції

метастатичної дисемінації пухлини та сприяють виживанню клітин у циркуляторному руслі. З огляду на зазначене, вивчення структурних змін пухлинної архітекτονіки та пошук нових імуноморфологічних індикаторів агресивності є критично важливим для створення персоналізованих алгоритмів ведення пацієнток на первинно-метастатичний рак грудної залози.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Дисертаційне дослідження Неборець А.Д. виконано на базі Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України у відділі моніторингу пухлинного процесу та дизайну терапії. Робота є складовою частиною планових науково-дослідних робіт установи, а саме: «Роль маркерів ремоделювання кісткової тканини у формуванні ступеня злоякисності 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). Зв'язок роботи із плановими науковими темами установи підтверджує її актуальність та вказує на системний підхід здобувача до вивчення імуноморфологічних особливостей первинно-метастатичного раку грудної залози.

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

Дисертаційна робота є комплексним науковим дослідженням, виконаним на високому методологічному 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

Автором розширено уявлення про роль MetC як одного з ключових факторів агресивного перебігу раку грудної залози та варіантів його метастатичного ураження віддалених органів.

Вперше ідентифіковано комплекс цитоморфологічних характеристик первинно-метастатичного раку грудної залози, асоційованого з метаболічним синдромом. Доведено, що системні метаболічні розлади характеризуються статистично значущим впливом на формуванням гіалінозу строми та появою перитуморальних зон ретракції. Встановлено достовірний зв'язок між множинним метастатичним ураженням віддалених органів та утворенням перитуморальних зон ретракції у тканині пМРГЗ, що відображає активне ремоделювання позаклітинного матриксу в умовах метаболічного стресу.

Вперше встановлено залежність показників експресії інсуліноподібного фактора росту 1 (IGF-1R) та матрицелюлярних білків (OPN та ON) у тканині пМРГЗ залежно від наявності метаболічних порушень у пацієток. З'ясовано, що рівні експресії IGF-1R та ON здатні виступати індикаторами як об'єму метастатичного ураження, так і специфічного метастатичного тропізму первинно-метастатичного раку грудної залози, зокрема до кісткової тканини.

Практичне значення одержаних результатів

Обґрунтовано доцільність використання цитоморфологічних характеристик та показників експресії IGF-1R та матрицелюлярних білків (OPN та ON) для комплексної характеристики первинно-метастатичного раку грудної залози у пацієток із наявним MetC. Розроблено алгоритм прогнозування

перебігу первинно-метастатичного раку грудної залози (Metabolic-Aggressive Score - MAS), що базується на інтегральній оцінці метаболічного статусу пацієнток, показників експресії IGF-1R, OPN та ON, а також визначення наявності перитуморальних зон ретракції у тканині пМРГЗ. Використання даного алгоритму дозволить визначати пацієнтів із метаболічно-асоційованим варіантом захворювання, що сприятиме індивідуалізованому підходу у виборі лікувальної тактики для хворих на первинно-метастатичний рак грудної залози.

Повнота викладу результатів роботи у наукових публікаціях

Основні положення дисертації достатньою мірою представлені шляхом публікації у провідних наукових виданнях. Загалом за темою роботи опубліковано 8 праць, серед яких 4 статті у фахових журналах (зокрема у виданні «Experimental Oncology», що входить до бази Scopus) та 4 тезах доповідей. Результати дослідження пройшли широку апробацію на міжнародних та вітчизняних наукових конференціях.

Структура та загальна характеристика роботи

Дисертація обсягом 147 сторінок побудована за стандартною структурою: вступ, огляд літератури, опис матеріалів і методів, результати власних досліджень, обговорення, висновки та список літератури. Матеріал викладено грамотною науковою мовою, ілюстрована 20 рисунками, 26 таблицями. Список використаної літератури нараховує 205 джерел, відображає актуальний стан вивчення проблеми у світі.

Ключові результати та наукові положення дисертації висвітлені в анотації обома мовами (українською та англійською). У вступі зосереджено особливу увагу на актуальності обраної теми дослідження, чітко сформульовано мету та завдання дисертаційної роботи. До того ж, у вступній частині дисертації відображена новизна та практичне значення роботи, а також чітко зазначений особистий внесок здобувача, перелік публікацій та результатів апробації отриманих результатів.

Огляд літератури до дисертаційної роботи дозволив зібрати в єдину систему сучасні наукові погляди та положення щодо проблем виникнення, перебігу та прогнозу метастатичного поширення раку грудної залози. Автором розглянуто епідеміологічні аспекти захворювання, 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»** детально продемонстрований методологічний підхід до дослідження, зокрема підбір клінічного матеріалу, критерії, що були використані для визначення метаболічного синдрому, методика гістологічної та імуногістохімічної оцінки біопсійного матеріалу тканини первинно-метастатичного раку грудної залози, а також особливої уваги заслуговують підбір використаних методів статистичної обробки даних.

У **третьому розділі** детально представлено комплексний клініко-патоморфологічний аналіз первинно-метастатичного раку грудної залози в залежності від наявності у пацієнок MetC. Автором детально досліджено вплив MetC на характер метастатичного поширення трансформованих клітин, зокрема на об'єм і топологію ураження віддалених органів. Особливу наукову цінність становлять результати оцінювання показників загальної виживаності та аналіз функції інтенсивності відмов, що дозволило виявити певні відмінності в динаміці настання летального випадку між групами пацієнок.

У **четвертому розділі** проаналізовано характерні особливості цитоархітекtonіки тканини первинно-метастатичного раку грудної залози за умови наявності у пацієнок метаболічного синдрому. В якості морфологічних патернів визначено кількість та ступінь вираженості гіалінової дегенерації стромального компоненту та утворення перитуморальних зон ретракції. Наукові положення розділу підкріплені напівкількісною оцінкою поширеності цих змін, а наведені мікрофотографії та опис типових клінічних випадків забезпечують високий рівень візуалізації та доказовості виявлених структурних змін пухлинної тканини.

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

Шостий розділ продемонстрував математичне моделювання прогнозу тривалості життя пацієток за рахунок оцінки перитуморальних зон ретракції та рівнів експресії IGF-1R, OPN, ON у тканині первинно-метастатичного раку грудної залози за умови встановлення у них MetC. Отримані результати дозволили об'єднати клініко-морфологічні та молекулярно-біологічні параметри в єдиний алгоритм – Metabolic-Aggressive Score для об'єктивної стратифікації пацієток за групами ризику.

Сьомий розділ присвячений обговоренню отриманих результатів дисертаційної роботи. Основні результати дисертаційної роботи знайшли своє наукове пояснення та обґрунтування, спираючись на вітчизняні та закордонні джерела літератури.

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

Висновки дисертаційної роботи цілком обґрунтовані, відповідають поставленим завданням та підтверджені отриманими результатами, що дозволяють стверджувати про досягнення мети дослідження.

Відсутність (наявність) порушення академічної доброчесності.

Під час проведення експертної оцінки дисертаційної роботи «Цитоморфологічні та імунофенотипові особливості первинно-метастатичного раку грудної залози» за допомогою програмного забезпечення для виявлення запозичень Strike Plagiarism було встановлено, що текст наукової роботи є оригінальним та не містить ознак академічного плагіату, фальсифікацій чи порушення наукової етики. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації

Під час ознайомлення з дисертаційною роботою виявлено певні зауваження щодо її оформлення, які стосуються стилістичних та орфографічних аспектів. В цілому дисертація відповідає вимогам ДСТУ 8302:2015, однак слід ретельніше перевірити правильність оформлення посилань. Рекомендується перевірити коректність написання кожного DOI у переліку використаних джерел. Проте, зазначені зауваження не є суттєвими та не впливають на сприйняття результатів та загальну наукову цінність роботи. При детальному аналізі роботи виникли деякі дискусійні питання на які хотілося б отримати відповіді під час офіційного захисту:

1. Чи спостерігали Ви зв'язок між наявністю конкретних критеріїв метаболічного синдрому та особливостями перебігу первинно-метастатичного раку грудної залози.
2. Чи спостерігали Ви додаткові, окрім тих, що були продемонстровані в роботі, особливості цитоморфологічної структури тканини первинно-метастатичного раку грудної залози?
3. Чи можна, на Вашу думку, використовувати запропонований алгоритм для пацієнок репродуктивного віку?

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 як для пацієнток з метастатичним варіантом раку грудної залози, та і ранніми формами захворювання. 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 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 опонент

д. мед. н., професор, в.о. директора

Інституту радіаційної гігієни та епідеміології,

завідуючий відділом радіоіндукованих

онкологічних захворювань

ДУ «Національний науковий центр

радіаційної медицини гематології та

онкології НАМН України»

Олександр ЛИТВИНЕНКО