

РЕЦЕНЗІЯ

кандидата медичних наук, доцента кафедри патологічної анатомії

Сумського державного університету

Гирявенко Наталії Іванівни

на дисертаційну роботу здобувача ступеня доктора філософії в галузі знань

22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Коломієць Олени Олегівни тему: **«Патоморфологічна характеристика та**

оптимізація діагностики та прогнозу інвазивного протокового раку

грудної залози з біомінералізацією»

Актуальність теми дисертаційного дослідження.

Рак грудної залози є важливою медичною і соціальною проблемою, оскільки являється основною причиною смертності жінок від раку у всьому світі. Мікрокальцифікати у тканині грудної залози відіграють важливу роль у розвитку патологічного процесу та впливають на гірший прогноз та метастазування. Їх присутність у тканині раку грудної залози є критерієм для визначення стадії захворювання та ранньої і диференційної діагностики РГЗ.

Також важливим для оцінювання клінічного статусу та прогнозування ризиків розвитку ускладнень у разі злоякісних новоутворень, в тому числі як метастазування в різні органи, є використання дослідження пухлинного клітинного мікрототочення та метастатичного потенціалу пухлини.

Отже, дисертаційне дослідження, яке включає дослідження ролі мікрокальцифікатів у тканині раку грудної залози має практичне та теоретичне значення.

Зв'язок дисертаційної роботи з державними чи галузевими науковими програмами.

Дисертаційне дослідження виконане згідно з планом наукових досліджень кафедри патологічної анатомії Медичного інституту Сумського

державного університету та є частиною науково-дослідної роботи «Стан мінералізованих тканин при застосуванні нових композитів з наночастинками Ag⁺ та Cu²⁺» (номер державної реєстрації 0121U100471, 2021–2023 рр.), в якій авторка була виконавцем, та частиною науково-дослідної роботи «Розробка автоматизованої програми диференційної діагностики новоутворень молочної залози з морфометричною оцінкою рецепторного статусу ракових клітин» (за договором від 25.07.2019 р. № М/115-2019), у якій дисертантка виконала розділ дослідження щодо вивчення морфологічних та імуногістохімічних особливостей тканини раку грудної залози.

Тема дисертації була затверджена вченою радою Сумського державного університету МОН України (протокол № 4 від 14.11.2019).

**Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень,
висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертації.**

Дослідження проводилось на матеріалі, отриманому під час хірургічних операцій на базі Сумського обласного клінічного онкологічного центру (СОКОЦ). Також був проведений ретроспективний аналіз 469 випадків результатів пункційних біопсій інвазивного раку грудної залози, взятих з архіву Наукового Центру патоморфологічних досліджень кафедри патологічної анатомії СумДУ. Пункційні біопсії досліджені на предмет імуногістохімічної експресії рецепторів ER, PR, Her2-neu та наявності мікрокальцифікатів.

Основне дослідження було проведене на 60 зразках тканини раку грудної залози. У роботі вивчено 30 зразків пухлинної тканини з ознаками патологічної біомінералізації у вигляді мікрокальцифікатів та 30 зразків раку грудної залози без ознак біомінералізації. Результати вважалися статистично

значущими з вірогідністю понад 95 % ($p < 0,05$). Статистичну обробку проводили в Microsoft Office Excel 2016 з додатком AtteStat (версія 12.0.5).

Дисертаційне дослідження Коломієць Олени Олегівни виконано на високому методичному рівні з використанням комплексу сучасних методів дослідження. Основні наукові положення та висновки, сформульовані в дисертації, логічно випливають з одержаних результатів та є достатньо обґрунтованими. Вони відповідають поставленій меті та завданням дослідження.

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів.

Результати імуногістохімічного дослідження тканини раку грудної залози показують відсутність впливу мікрокальцифікатів на експресію рецепторів естрогенів, прогестеронів, епідермального фактора росту. Були виявлені статистично достовірні відмінності експресії остеобластичних маркерів OPN, SPARC, OPG, між біомінералізованою тканиною РГЗ та пухлинною тканиною контрольної групи. Дослідження маркерів макрофагів пухлинного мікрооточення M1 (CD68) та M2 (CD163) показало, що у тканинах зразків РГЗ з мікрокальцифікатами переважають прозапальні макрофаги з фенотипом M1, в той час, коли у контрольній групі зразків РГЗ виявлялося більше макрофагів M2. За співвідношенням Ca/P (і наявності слідів органічної речовини за результатами елементного картування) більшість мікрокальцифікатів пухлинної тканини РГЗ відповідають зрілому гідроксиапатиту. Також у частині зразків РГЗ були виявлені біомінеральні утворення, які не мали у своєму складі фосфору і за рівнем вмісту кальцію відповідали оксалатам. Одночасна наявність оксалатів та гідроксиапатитів кальцію свідчить про те, що біомінеральні депозити мають різні умови для

формування мікрокальцифікатів, що непрямо підтверджується різною просторовою локалізацією мікрокальцифікатів.

Теоретичне та практичне значення отриманих результатів дослідження.

Було виявлено вплив біомінеральних депозитів РГЗ на посилення експресії остеобластичних маркерів OPN, SPARC, OPG. Зазначені імуногістохімічні та морфологічні ознаки дають можливість включити фактор наявності мікрокальцифікатів у діагностичні алгоритми РГЗ і використовувати їх наявність як прогностичний показник щодо оцінювання ризику розвитку такого ускладнення РГЗ як метастазування до кісток. Було запропоновано алгоритм гістохімічного дослідження тканини РГЗ для виявлення і диференціації мікрокальцифікатів.

Результати дослідження можуть бути використані в практичній діяльності патологоанатомів, онкологів, мамологів, радіологів, хіміотерапевтів. Під час виконання дисертаційного дослідження було отримано патент на корисну модель за тематикою дослідження.

Матеріали дисертаційного дослідження впроваджені в навчальний процес на кафедрах патологічної анатомії Медичного інституту Сумського державного університету, Запорізького державного медичного університету, Харківського національного медичного університету, Буковинського державного медичного університету, кафедрах патологічної анатомії з секційним курсом ВДНЗУ Полтавського державного медичного університету, кафедрі загальної та клінічної патології Харківського національного медичного університету ім. В. О. Каразіна. Результати дослідження використовують у діагностичній роботі патологоанатомічного відділення

Сумської обласної клінічної лікарні, приватної клініки «Надія».

Апробація результатів дисертації, повнота викладу основних положень, висновків і рекомендацій.

За матеріалами дисертації опубліковано 10 наукових праць: 5 статей, з яких 4 – у наукових фахових виданнях України, 1 – у закордонному журналі, що індексуються наукометричною базою Scopus (Q2). За час роботи над дисертацією отримані результати були представлені у матеріалах 5 конференцій та конгресів, 4 з них обліковуються наукометричними базами даних Web of Science та Scopus.

Усі опубліковані матеріали за результатом дослідження повною мірою відображають висвітлені в дисертації результати дослідження, що відповідає вимогам п. 8, 9 вимог до присудження ступеня доктора філософії «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44.

Відсутність (наявність) порушення академічної доброчесності.

У дисертаційній роботі Коломієць Олени Олегівни на тему «Патоморфологічна характеристика та оптимізація діагностики та прогнозу інвазивного протокового раку грудної залози з біомінералізацією» не було виявлено ознак академічного плагіату, фальсифікації чи інших порушень, що могли б поставити під сумнів самостійний характер виконання дисертантом представленого наукового дослідження. Текст є оригінальним, всі цитати коректно позначені та вказані в списку використаних джерел.

Структура та зміст дисертації.

Дисертаційна робота повністю відповідає вимогам щодо оформлення дисертацій, відповідно Постанові Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 р. «Порядок присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії».

Дисертація викладена на 160 сторінках комп'ютерного тексту й складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, результатів власних досліджень (7 розділів), аналізу та обговорення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, приміток, списку використаних джерел, а також додатків. Робота містить 57 рисунків, 4 таблиці та список використаних джерел із 212 джерел (5 кирилицею та 207 латиницею).

Дисертаційна робота починається з анотації, ключових слів і списку публікацій за темою дисертації, які написані державною та англійською мовами. В анотації стисло представлені основні результати дослідження із зазначенням наукової новизни і практичного значення.

Вступ відображає актуальність теми, розкриває наукову новизну та практичне значення. Також у вступі сформульовано мету та завдання дослідження.

Розділ 1 «Огляд літератури» складається із трьох підрозділів.

Перший розділ присвячено епідеміології, етіології, класифікації та діагностиці інвазивного протокового раку грудної залози. Другий присвячений класифікації, етіології та структурі мікрокальцифікатів у тканині раку грудної залози. В третьому розділі висвітлено бібліометричний аналіз літератури про мікрокальцифікати раку грудної залози.

Розділ 2 «Матеріали і методи дослідження» описані використані методи дослідження та дані, які відображають характеристики досліджуваних груп.

Розділ 3. Епідеміологічна характеристика раку грудної залози в Україні та Сумській області за 2015-2020 роки. Де описаний аналіз тенденцій захворюваності та смертності від раку грудної залози серед жителів Сумської області у порівнянні з загальноукраїнськими та світовими показниками.

Розділ 4. Ретроспективний аналіз впливу мікрокальцифікатів на експресію ER, PR та HER2-neu описане порівняння результатів імуногістохімічного дослідження серед зразків тканини раку грудної залози досліджуваних груп.

Розділ 5. Дослідження тканини раку грудної залози з мікрокальцифікатами описані методи дослідження, які використовувались у роботу для зразків I групи.

Розділ 6. Дослідження тканини раку грудної залози без мікрокальцифікатів описані методи дослідження, які використовувались у роботу для зразків II групи.

Розділ 7. Морфологічний і фізико-хімічний аналіз мікрокальцифікатів РГЗ представлений опис фізико-хімічного аналізу мікрокальцифікатів за допомогою сканувальної електронної мікроскопії з рентгенівським мікроаналізом (SEM/EDX) та просвічувальної електронної мікроскопії.

Сформульовано 6 висновків, що є узагальненням одержаних результатів та повністю відповідають завданням дослідження.

Список використаних джерел складає 24 сторінки дисертаційного дослідження, який сформовано в порядку появи посилань в тексті та оформлено за встановленим стандартом. Рукопис завершується додатками,

що містять список опублікованих праць за темою дисертації, апробацію результатів дисертації та 7 актів впровадження.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації.

До дисертаційної роботи принципів зауважень немає, однак у порядку дискусії бажано б почути відповідь на такі питання:

- Потрібно приділити увагу використанню абревіатур, оскільки в Переліку скорочень вони є, а в тексті зустрічаються не завжди.
- У таблицях використовується різний кегель (12 або 14)
- Необхідно впорядкувати список використаної літератури згідно загальноприйнятих стандартів стилю.

Хотілося б почути відповіді на такі питання:

1. Як Ви вважаєте, перевага макрофагів фенотипу M1 у зразках РГЗ з мікрокальцифікатами це сприятлива прогностична ознака?
2. Як тепер за результатами Вашого дослідження можна оцінювати роль мікрокальцифікатів у перебігу РГЗ?

Висновки про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Коломієць Олени Олегівни на тему: «Патоморфологічна характеристика та оптимізація діагностики та прогнозу інвазивного протокового раку грудної залози з біомінералізацією» є завершеною науковою працею, яка за актуальністю, методологією, обсягом, ґрунтовністю аналізу та інтерпретації отриманих даних, повнотою викладу принципів наукових положень, науково-теоретичним та практичним значенням повністю відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України № 44. від 12 січня 2022 р. «Порядок присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу

вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», а дисертант, з урахуванням виконання у повному обсязі освітньої складової освітньої наукової програми та індивідуального плану наукової роботи, заслуговує присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

ОФЦІЙНИЙ РЕЦЕНЗЕНТ:

к.мед.н, доцент кафедри
патологічної анатомії
Сумського державного університету



Н. І. Гирявенко

18.08.2023 р.

Підпис	<i>Гирявенко Н.І.</i>
Зв'язаною	<i>факт. І кам.</i>
	<i>Др. Н. Гирявенко</i>