

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, професора кафедри патологічної анатомії Харківського національного медичного університету Гаргіна Віталія Віталійовича на дисертаційну роботу аспіранта кафедри патологічної анатомії Сумського державного університету Коломієць Олени Олегівни на тему «Патоморфологічна характеристика та оптимізація діагностики та прогнозу інвазивного протокового раку грудної залози з біомінералізацією», яка представлена до захисту на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 – «Медицина»

Актуальність теми дисертаційного дослідження

В Україні встановлено достатньо низький рівень репродуктивного здоров'я жіночого населення порівняно з провідними країнами світу, що негативно впливає на процес відтворення населення в країні. Серед жінок з позитивною динамікою спостерігається високий індекс патологічних процесів статевої системи. Реєструється тенденція до зростання показників безпліддя. Одночасно онкоепідеміологічна ситуація характеризується високим рівнем захворюваності, високою смертністю від злоякісних новоутворень та значною кількістю хворих, що знаходяться у важких випадках. Зазначені показники значно вищі за аналогічні показники в провідних країнах світу. Проте, ситуація стосовно раку молочної залози, виглядає відносно оптимістично, незважаючи на те, що у 2020 році в Європейському регіоні ВООЗ було зафіксовано 576 000 нових випадків. Цей вид раку піддається ранньому виявленню, для чого є достатньо велика доказова база.

Одночасно, слід визнати, що розподіл раку молочної залози має географічну неоднорідність, зокрема в Україні найбільші показники мають м. Київ, Кіровоградська, Запорізька, Сумська, Харківська та Херсонська області. Проте, навіть якщо порівнювати рівень захворюваності на рак молочної залози у Сумській області впродовж 2015-2020 рр. на рівні 79,62 випадків на сто тисяч населення (що перевищувало загальнодержавний

рівень - 74,1), то це нижче за рівень Європейського союзу де він складає 82,8. Але, на жаль, рівень смертності в Україні залишається вищим за європейські показники.

Тому ми маємо стверджувати, що дослідження, які присвячені онкологічним процесам у статевій системі мають високу значущість, особливо, якщо вони враховують національні або регіональні особливості перебігу патологічного процесу, а саме до таких слід віднести роботу Коломієць Олени Олегівни метою якої було охарактеризувати патоморфологічні особливості інвазивного протокового раку грудної залози з біомінералізацією, з'ясувати склад та вплив мікрокальцифікатів на імуногістохімічні характеристики пухлини. Для досягнення вказаної мети були поставлені 6 адекватних задач та визначено напрямки в методичних підходах.

Зв'язок роботи з науковими програмами , планами, темами

Дисертація виконана відповідно до плану наукових досліджень Медичного інституту Сумського державного університету та є складовою частиною науково-дослідних тем кафедри патологічної анатомії № 0121U100471 «Стан мінералізованих тканин при застосуванні нових композитів з наночастинками Ag^+ та Cu^{2+} », 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.

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів

Серед результатів роботи необхідно підкреслити пріоритетність зіставлення наявності мікрокальцифікатів та експресії рецепторів естрогенів, прогестеронів, епідермального фактора росту, при чому рівень Сумської патологоанатомічної школи дозволяє назвати ці маркери «рутинними» при

тому, що їх дослідження виконують не в кожній області України. Вперше надані докази впливу біомінералізації на особливості тканинної поведінки таких рецепторів як OPN, SPARC, OPG. Надзвичайно важливим є визначення особливостей пухлинного мікрооточення маркерів стосовно макрофагів CD68 та CD163 з перевагою у тканинах ракових зразків з мікрокальцифікатами прозапальних макрофагів CD68 у порівнянні з більшою кількістю макрофагів CD163 при відсутності біомінералізації. Цікавими є результати дослідження хімічного складу біомінеральних утворень.

Практичне та теоретичне значення результатів дослідження.

Отримані результати дозволили розширити та описати теоретичні уявлення про особливості морфологічної перебудови при раку молочної залози, враховувати фактор наявності мікрокальцифікатів у діагностичні алгоритми раку молочної залози і використовувати їх наявність як прогностичний показник щодо оцінювання ризику розвитку ускладнень раку стосовно особливостей метастазування. Важливим та цікавим є запропонований алгоритм гістохімічного дослідження тканини раку молочної залози для виявлення і диференціації мікрокальцифікатів.

Результати дослідження корисні для практичної діяльності патологоанатомів, онкологів, мамологів, променевих діагностів, хіміотерапевтів. Матеріали дисертаційного дослідження впроваджені в навчальний процес, лікувальну та наукову роботу на кафедрах патологічної анатомії Харківського національного медичного університету, Буковинського державного медичного університету, Медичного інституту Сумського державного університету, Запорізького державного медичного університету, кафедрі патологічної анатомії з секційним курсом ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава), кафедрі загальної та клінічної патології Харківського національного медичного університету ім. В. О. Каразіна, патологоанатомічного відділення Сумської обласної клінічної лікарні, приватних клінік «Надія», «Медея».

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

В цілому дисертація оформлена за традиційною побудовою у відповідності з вимогами щодо дисертаційних робіт та містить вступ, аналітичний огляд літератури, розділ «Матеріали та методи досліджень», розділ власних досліджень, розділ присвячений аналізу і узагальненню результатів досліджень, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел.

У вступі, авторка обґрунтовує актуальність теми дослідження, формулює мету, задачі, вказує на наукову новизну та практичне значення результатів дослідження, приведені дані про публікації та апробацію результатів дисертації.

Розділ «Огляд літератури» займає 20 сторінок тексту, складається з 3 підрозділів. Починається з аналізу світової літератури за останні роки щодо відомостей про інвазивний протоковий рак молочної залози, його епідеміології, етіології, класифікації, діагностики. Продовжується описом відомостей про мікрокальцифікати у тканині грудної залози. Завершує аналізом літератури присвяченому мікрокальцифікатам саме при раку грудної залози. Цікавою родзинкою огляду літератури є візуалізація закономірностей хронологічного розвитку даної теми із використанням інструментів бібліометричного аналізу.

У розділі 2 «Матеріали та методи дослідження» на 5 сторінках, містить інформацію про матеріал та методи дослідження. Шляхом використання комплексу сучасних методів (гістохімічних, імуногістохімічних, рентгенодифракційне дослідження мінералізованого матеріалу, сканувальна та просвічувальна електронна мікроскопія) автором отримані цифрові дані, які були основою для подальшої побудови взаємопов'язаних ланок неопластичної трансформації органу за наявності

біомінералізації. Саме для морфологічного дослідження матеріалу автор використав широкий спектр методичних засобів. Отримані внаслідок проведеного дослідження числові дані та показники оброблено методами математичної статистики. Проте, слід зазначити, що відомості щодо походження моноклональних антитіл до естрогенів, до прогестеронів, до епідермального фактора росту 2 (Her-2-neu) не зазначені, що може бути пояснено саме ретроспективним аналізом цих маркерів.

У розділі 3 проведено ретельний аналіз епідеміологічна характеристика раку грудної залози в Україні та Сумській області за 2015-2020 роки, що дозволило підтвердити несприятливий стан у Сумській області та виявити в ній особливо несприятливі райони.

У четвертому розділі автор проводить ретроспективний аналіз впливу мікрокальцифікатів на експресію ER, PR ТА HER2-NEU за результатами якого автор приходить до висновку щодо відсутності достовірної різниці за наявністю та відсутністю мікрокальцифікатів, відсутності прямого впливу близької локалізації мікрокальцифікатів у пухлинних тканинах на експресію рутинних діагностичних і прогностичних маркерів РГЗ, за виключенням наявності некротичної тканини навколо та одиничних випадків зниження експресії прогестеронів.

У п'ятому та шостому розділі автор наводить дані щодо дослідження тканини раку грудної залози з мікрокальцифікатами та без мікрокальцифікатів. Авторка виявила присутність сполук солей кальцію у всіх зразках групи з біомінералізацією але з різною локалізацією даних утворень. Автор вважає, що поєднання різного типу мікрокальцифікатів у частині випадків інвазивного раку знижує можливий діагностичний потенціал патологічної біомінералізації, описує особливості розподілу рецепторів пухлинних клітин та макрофагів CD68 та CD163 у мікрооточенні пухлин.

У сьомому розділі автор проводить структурний та фізико-хімічний аналіз мікрокальцифікатів інвазивного протокового раку за результати чого

було встановлено, що кристалічні наночастинки мікрокальцифікатів є полідисперсними (мали різні розміри) з незначними коливаннями розмірів (3-20 нм), а нанокристали кальцифікатів раку молочної залози утворювали полікристалічні механічно стійкі агломерати розміром 100 – 300 нм.

В цілому, в главах власних досліджень автор детально на високому методичному рівні приводе виявлені морфологічні зміни та надає цифрові морфологічні показники, які кваліфіковано зіставляє. Робота ілюстрована достатньою кількістю кольорових мікрофотографій, таблицями та діаграмами, що підтверджують правоту основних положень, що висуваються дисертантом. Слід підкреслити високу якість фотографій, у тому числі які використані для ретроспективного аналізу. Все це надало автору підстави для подальшого аналізу та підтверджує якісне підґрунтя виконаної роботи.

Власно у розділі «Аналіз та узагальнення результатів власних досліджень» автор кваліфіковано проводить аналіз отриманих результатів, порівнюючи їх з даними літератури, та оговорює їх.

Робота закінчується 6 висновками, які логічно витікають з отриманих результатів, відповідають меті та завданням дослідження. Практичні рекомендації являють собою цінний посібник для дослідників в плані дослідження раку молочної залози та надають можливість розробки нових методичних підходів до подальших робіт.

Таким чином, автором виконано багатопланове дослідження на високому методичному рівні та на достатньому за кількістю матеріалу для отримання вірогідних даних. Усі висунуті наукові положення і практичні рекомендації, а також висновки, сформульовані дисертантом, логічно витікають із отриманих результатів дослідження та достатньо аргументовані.

Дисертація викладена на 120 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 211 джерел (5 кирилицею та 206 латиницею) який наведений у порядку згадування за текстом.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

За результатами дисертаційної роботи опубліковано 10 наукових робіт, з них 5 статей (4 – в наукових виданнях України, 1 – в іноземному журналі, який індексується наукометричною базою Scopus та належить до другого квартілю).

Апробація результатів дисертації

Основні положення та результати роботи оприлюднені на: 31-му та 33-му Європейських конгресах патологів (м. Глазго, Шотландія, 2020; м. Базелі, Швейцарія, 2022), Міжнародній конференції YUKOMAT-23 (м. Герцег-Нові, Чорногорія, 2022), Міжнародній конференції NAP-2022 (м. Краків, Польща, 2022), Міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих учених «Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини» (м. Суми, СумДУ, 2019, 2020).

Недоліки та зауваження до наукової роботи щодо її змісту та оформлення

При роботі з дисертацією виникли деякі зауваження та побажання щодо змісту, а також запитання, на які хотілося б одержати відповідь автора.

За текстом дисертації встановлена не велика кількість технічних помилок (які не впливають на якість роботи), зокрема, особливо «постраждалими» є параметри, які вимагають використання при друку верхнього регістру.

Виконана робота має суттєве значення для практичної роботи патологоанатома, тому на нашу думку формулювання мети дослідження було би більш доречним визначити як: «Підвищення якості діагностики інвазивного протокового раку грудної залози...» та далі за формулюванням автора.

На нашу думку у деяких місцях порушена логічна послідовність викладення матеріалу. Так, на нашу думку порядок поставлених завдань більше відповідав би ходу дослідження якщо б 4 та 5 завдання були раніше 2го та 3го, стосовно другого завдання найбільш очікуване його місце – передостаннє. Також порушена послідовність у огляді літератури, зокрема у підрозділі 1.2. Мікрокальцифікати у тканині грудної залози: класифікація та етіологія, структура – авторка повертається до особливостей поведінки раку. Проте, третій підрозділ огляду присвячений саме комбінації мікрокальцифікатів та рака грудної залози.

В процесі рецензування виникли питання:

1. За яким принципом було відібрано по 30 випадкі для більш детального дослідження з 469 випадків пункційних біопсій інвазивного раку грудної залози
2. Чому на Вашу думку спостерігається тенденція до зниження рівня раку молочної залози внаслідок впливу пандемії вірусу SARS Cov-2 (Covid-19)?

Зроблені зауваження не мають принципового характеру та не знижують наукової цінності виконаної автором роботи.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

Отримані Коломієць О.О. дані мають бути широко впроваджені в учбовий процес кафедр патологічної вищих навчальних медичних закладів України при вивченні хвороб органів статевої системи, пухлинних процесів, в практичну діяльність патологоанатомічних відділень лікарських закладів при дослідженні біоптатів та операційного матеріалу, науково-дослідними закладами при проведенні досліджень тканинної трансформації. Від автора дисертаційної роботи слід очікувати розповсюдження наукових ідей, викладених у дисертації, шляхом розсилки методичних рекомендацій за результатами виконаної роботи.

**Відповідність дисертації вимогам, які висуваються до наукового ступеня
доктора філософії.**

За актуальністю, сучасним методичним рівнем виконання, новизною і практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю наукових положень і висновків, їхньою достовірністю та повнотою викладу в опублікованих працях, дисертаційна робота Коломієць Олени Олегівни на тему «Патоморфологічна характеристика та оптимізація діагностики та прогнозу інвазивного протокового раку грудної залози з біомінералізацією» вирішує актуальну проблему патоморфологічної діагностики, що стосується оптимізації діагностики і прогнозу перебігу раку грудної залози шляхом виявлення патоморфологічних особливостей інвазивної протокової карциноми з наявністю мікрокальцифікатів, з'ясування патогенетичних особливостей розвитку пухлини за умов наявності біомінералізації у тканині пухлини та повністю відповідає Вимогам до оформлення дисертації, затверджених Наказом Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 р. № 40, Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії, затвердженим Постановою Кабінету Міністрів України від 06.03.2019 р. № 167, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 – «Медицина»

Доктор медичних наук, професор,
професор кафедри патологічної анатомії
Харківського національного
медичного університету МОЗ України
Гаргін Віталій Віталійович

