

РЕЦЕНЗІЯ

завідувача кафедри фармації Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, доктора фармацевтичних наук, кандидата біологічних наук професора **Соловйова Сергія Олександровича** на дисертаційну роботу **Дудіна Олександра Євгеновича** на тему: «Оптимізація застосування технологій цифровізації даних обстежень в патології», на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 Біологія в галузі знань 09 Біологія (наукова спеціальність – Медична та біологічна інформатика і кібернетика)

Визначення актуальності обраної теми. Для сучасного розуміння структури, функціонування та поведінки живих організмів, зокрема з точки зору здоров'я та хвороб, сьогодні доволі активно розвивається міждисциплінарна галузь науки – біомедицина, що поєднує принципи біології та медицини, перетворюючи біологічні знання на практичні інструменти для охорони здоров'я. Все з більшою ефективністю використовуються в практичній охороні здоров'я сучасні інформаційні та цифрові технології.

Доступ до цифрових даних обстежень полегшує первинну діагностичну роботу, покращує аналіз зображень, проведення телеконсультацій, підвищує ефективність і збалансованість робочого навантаження, інноваційних досліджень. Процеси діагностики та вибору методів втручання мають чітко виражений міждисциплінарний, а в останній час трансдисциплінарний характер і потребують принципово іншого погляду спеціалістів, запровадження персоналізованого підходу.

Застосування цифрових технологій, пов'язано також із новими перспективами персоналізації діагностики та лікування, зокрема онкологічних захворювань. Встановлення ключових генетичних модифікацій, зокрема BRAF мутацій, що визначаються у 58 % пацієнтів із меланою, є передумовою персоналізації лікування пацієнтів із поширеними формами меланоми шкіри. Високий рівень рецидивів і резистентність до лікування у пацієнтів із меланою шкіри довели існування нагальної потреби у визначенні надійних онкомаркерів і розробленні нових методів діагностики та лікування для персоналізованих утручань.

Дисертаційна робота Дудіна О. Є. спрямована на теоретичне узагальнення та вирішення науково-практичного завдання біології, пов'язаного з підвищенням ефективності технологій цифровізації даних обстежень та розробленню на цій основі прогностичних моделей для прийняття рішень у патології на прикладі меланоми шкіри.

За обсягом, об'єктом і методами дослідження дисертація відповідає профілю спеціальності 091 Біологія галузі знань 09 Біологія та наукової спеціальності «Медична та біологічна інформатика і кібернетика».

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт кафедри природничих наук, інформаційних технологій та філософії (поточна назва кафедри) Національного університету охорони здоров'я (НУОЗ) України імені П. Л. Шупика: «Теоретичне обґрунтування засад створення систем отримання, оброблення та передавання медичних знань за допомогою інформаційно-

комунікативних та інформаційно-когнітивних технологій» (номер державної реєстрації 0117U007598), а також науково-дослідної роботи кафедри «Обґрунтування концептуальних та інформаційних принципів теорії трансферу знань. Створення Універсуму медико-біологічних знань» (номер державної реєстрації 0123U103474).

Обґрунтованість наукових положень і висновків, сформульованих у дисертації, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності забезпечено: методологією дослідження, що базувалася на систематизації нових методів і підходів для аналізу структурних і функціональних змін в організмі людини з точки зору ефективнішого використання технологій цифровізації даних за допомогою алгоритмів штучного інтелекту, перш за все, на основі методів машинного навчання, що допомагає в опрацюванні великих масивів даних, підвищенні точності діагностики та прогнозуванні результатів лікування; високим методичним рівнем проведення дослідження, що базується на результатах інформаційно-експериментальних досліджень, а також клінічних спостережень, що підтверджує достовірність отриманих даних. Для визначення ключових змінних, що асоційовані з BRAF-позитивними та BRAF-негативними меланомами шкіри, проведено шляхом теоретичного дослідження у форматі систематичного метаогляду. Проаналізовано 117 літературних джерел.

Для практичної складової дослідження використовували дані біобанкінгу. При первинному екстрагуванні даних було відібрано 1268 випадків, із них 24 характеризувалися наявністю увеальної меланоми і 32 випадки меланоми слизових оболонок, 727 випадків з обмеженою кількістю доступних демографічних, клінічних і патологоанатомічних даних. Після їх вилучення залишилося 485 випадків. Серед яких 299 випадків первинної меланоми шкіри та 186 метастазів. Загальна вибірка етапу дослідження із визначення частоти мутації у гені BRAF в українській популяції, а також прогнозування мутації у гені BRAF включала 299 даних пацієнтів із меланомою шкіри.

Для досягнення поставлених мети та завдань для проведення дослідження визначено три етапи. Стратегія аналізу матеріалів дослідження узгоджувалася з класичними твердженнями доказової медицини.

Висновки дисертаційної роботи адекватні отриманим результатам і відображують обсяг проведених досліджень.

Дослідження виконано на базі кафедри природничих наук, інформаційних технологій та філософії НУОЗ України імені П. Л. Шупика та клініко-діагностичної лабораторії товариства з обмеженою відповідальністю «СІ ЕС ДІ ХЕЛС КЕА» (CSD) протягом 2021-2024 рр. База деперсоналізованих даних була екстрагована та опрацьована з біобанку CSD BIO (наказ від 02.01.2019 № 3-ОД). Дозволи лабораторії та біобанку на оброблення дослідником даних отримано.

Статистичний аналіз проводили із застосуванням MedCalc® Statistical Software version 22.016 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2023) і програмного забезпечення GraphPad Prism (GraphPad Prism Version 10.0.3 (217)). Частина оброблення даних здійснювали із застосуванням сучасних пакетів прикладних програм: Statistica 10 (ліцензія № STA999K347156-W), Microsoft Excel 2016, Statgraphics for Windows.

Представлені в дисертаційній роботі наукові положення, висновки, рекомендації узгоджуються з метою та завданнями роботи, що свідчить про їх вирішення, базуються на результатах експериментальних досліджень, достовірність яких не викликає сумнівів.

Наукова новизна представлених теоретичних і практичних результатів дослідження. Наукова новизна, теоретична та практична цінність дослідження Дудіна О. Є. полягає в тому, що вперше в Україні: на основі проведеного аналізу частоти та структури мутації у гені BRAF при меланомі шкіри в українській популяції шляхом повної цифровізації досліджень визначено незалежні змінні асоційовані з несприятливим прогнозом і підвищенням ризику рецидиву меланоми шкіри; розроблено нейромережеву предикативну модель, що дозволяє оцінити вірогідність молекулярних порушень у гені BRAF; оцінено прогностичну значущість демографічних, патогістологічних і молекулярно-генетичних факторів, що впливають на результат перебігу меланоми шкіри. Визначено, що кількість метозів, а також ознаки регресії мають найбільший вплив на прогноз розвитку рецидиву меланоми шкіри.

Встановлено шість ключових показників (вік, первинна локалізація пухлини, гістологічний тип, наявність виразкування, лімфоваскулярна інвазія та асоціація з невусом), що асоційовані з наявністю мутації у гені BRAF, на основі яких уточнено розроблену нейромережеву предикативну модель, що дозволяє оцінити вірогідність молекулярних порушень у гені BRAF.

На основі визначених п'яти факторних ознак побудовано багатофакторну модель розрахунку ризику рецидиву меланоми шкіри ($\chi^2 = 42,9$, при 5 ступенях свободи, $p < 0,01$), що дозволяє визначити групу високого ризику розвитку рецидиву злоякісного процесу, а також оптимізувати процес прийняття рішень у пацієнтів із меланою шкіри.

Рекомендації до використання результатів досліджень. Основу представлених у дисертаційній роботі Дудіна О. Є. практичних результатів складають зроблені суттєві кроки в персоналізації прийняття рішення стосовно лікування меланоми шкіри на основі визначення групи високого ризику розвитку рецидиву злоякісного процесу.

Використовуючи методи цифровізації даних і технології штучного інтелекту при біолого-генетичному відборі, визначено мінімальний набір змінних, пов'язаних із мутацією у гені BRAF (вік, первинне розташування пухлини, гістологічний тип, виразка, LVI та зв'язок із невусом), що дозволило зменшити час на обстеження пацієнта з приводу мутації у гені BRAF. Рекомендовано для нелінійних зв'язків між показниками стану пацієнта застосовувати моделювання методом нейронних мереж. Для пом'якшення наслідків потенційного рецидиву меланоми шкіри запропоновано впровадження моніторингу стану пацієнта та дотримання стандартних протоколів лікування.

Оскільки доведено, що українська популяція демонструє високий рівень мутації у гені BRAF при меланомі шкіри, пов'язаний із молодшим віком і локалізацією на шкірі (що не піддається впливу сонця), рекомендовано приділяти підвищену увагу цим контингентам осіб.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено в діяльність КНП «Обласний клінічний онкологічний центр Кіровоградської обласної ради», КП «Рівненський обласний протипухлинний центр Рівненської обласної ради», а також використано в освітньому процесі, про що свідчать наявні акти впровадження.

Оцінювання наукового рівня дисертації за змістом. Дисертаційна робота складається зі вступу, п'яти розділів із висвітленням результатів власних досліджень і висновків, списку використаних джерел, 4 додатків. Дисертаційна робота викладена на 160 сторінках (основний текст подано на 116 сторінках), містить 8 рисунків, 10 таблиць. Список використаних джерел включає 207 найменувань, зокрема 202 латиницею.

Вступ містить обґрунтування вибору теми дисертаційного дослідження, зазначено зв'язок із науковою темою, сформульовано мету, завдання дослідження, визначено об'єкт, предмет і конкретизовано методи наукового дослідження, наведено наукову новизну та практичне значення одержаних результатів, особистий внесок здобувача, відомості про апробацію та публікації. Зміст вступу відповідає встановленим вимогам.

Перший розділ присвячено дослідженню теоретичних перспектив розвитку цифрової патології, трансформації у її структурі. Розкриваються сучасні уявлення про стан цифрової патології, обумовлені застосуванням інформаційних технологій, застосування штучного інтелекту в цифровій патології, сучасний стан цифрової патології у діагностиці меланоми, просторові -omics та цифрова патологія при меланомі шкіри. Складається він із п'яти підрозділів, що відображають основні напрями досліджень із поставленого наукового завдання.

У **другому** розділі описано дизайн дослідження. Представлено системно біологічні уявлення в проведенні дослідження. Надано інформацію про етичні міркування щодо теми дослідження, зокрема біобанкінгу. Описано застосовані методи дослідження; методологію розроблення предиктивної моделі для оцінювання вірогідності мутації у гені BRAF при меланомі шкіри. Надано кількісну складову експериментальної частини дисертаційного дослідження. Зазначено, що результати дослідження представлено пов'язаними між собою частинами дисертаційної роботи.

Третій розділ присвячено концептуалізації понять дослідження для підвищення ефективності цифровізації даних на прикладі меланоми шкіри. Доведено відносно високий рівень мутації у гені BRAF в українській популяції з переважанням V600E (88,8 %) і менш поширеними мутаціями V600K (8,8 %) і V600D/R (2,4 %). Мутації у гені BRAF здебільшого пов'язані з меланою, що вражала шкіру з низьким сонячним опромінням (тулуб, шия) з гістологією поверхневого поширення та вищою швидкістю мітозу. Причому отримані дисертантом дані корелюють з наявними показниками частот різних генетичних кодонів BRAF 600. Доведена також більш висока швидкість мітозу в меланомі шкіри з мутацією у гені BRAF.

Слід відмітити, що отримані в дослідженні дані слугують обґрунтуванню моделей для прогнозування статусу мутації у гені BRAF, що має важливе значення для оптимізації персоналізованого лікування пацієнтів та його результатів.

У четвертому розділі представлено побудовані прогностичні моделі прогнозування BRAF мутації при меланомі шкіри. Оцінено фактори ризику появи мутації у гені BRAF при меланомі шкіри. Показано прогностичну значущість товщини меланому за Бреслоу, виразкування, мітозного індексу, анатомічного розташування первинної меланому, гістологічного підтипу меланому шкіри. Ці факторні ознаки за суттю відбивають біологічну поведінку та визначають прогресування пухлинного росту.

На основі проведених досліджень дисертантом розроблено та впроваджено в діяльність лабораторій шести факторну нейромережеву модель для прогнозування появи мутації у гені BRAF, критичним порогом для прийняття рішень у якій обрано оптимізацію хибнопозитивних та хибнонегативних прогнозів.

П'ятий розділ присвячено результатам застосування прогностичних моделей для стратифікації ризику розвитку рецидиву меланому шкіри. В результаті проведеного статистичного аналізу визначено значущі факторні ознаки, що впливають на прогноз. Застосування логістичної регресії дозволило розробити багатофакторну модель для оцінювання ризику рецидиву меланому шкіри. Розроблена автором 5-факторна модель може використовуватися в клінічній практиці для визначення пацієнтів високого ризику стосовно розвитку рецидиву меланому шкіри та може бути корисною при обґрунтуванні персоналізованих стратегій лікування.

Розділи дисертаційної роботи дійсно логічно пов'язані між собою, мають сформульовану мету певного завдання та його реалізацію, закінчуються висновками, що стисло висвітлюють основні положення, а також посилання на власні публікації здобувача з теми розділу.

Висновки дисертаційної роботи складаються з 6 пунктів, що сформульовані відповідно до мети та поставлених завдань, відображають найважливіші наукові теоретичні та практичні результати. В додатках представлено перелік основних понять, що застосовано в роботі, підтвердження практичного впровадження пропозицій дисертанта.

Оцінювання наукового рівня публікацій. Результати дисертаційних досліджень повністю представлені в опублікованих працях у фахових виданнях, що рекомендовані МОН України. Результати дисертаційної роботи апробовані на науково-практичних конференціях, з'їздах, виставках. За темою дисертаційної роботи опубліковано 14 наукових праць, серед яких: 3 статті у фахових виданнях, рекомендованих МОН України (зокрема, 1 – одноосібна, 1 – Scopus, Q3), 4 статті в закордонних періодичних наукометричних виданнях Scopus та Web of Science (зокрема, 3 – Q1, Q3), 3 тези доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій, 4 праці в інших виданнях.

При розгляді дисертаційної роботи Дудіна О. Є. порушень академічної доброчесності, ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації не виявлено. Подана до захисту дисертаційна робота є оригінальною, самостійно виконаною кваліфікаційною науковою працею.

Зауваження до змісту й оформлення дисертації. Дисертаційна робота є самостійним завершеним науковим дослідженням, в якому успішно реалізовано визначені мету та завдання, використано адекватні методологію та методи

дослідження на основі достовірних даних. Принципових зауважень до дисертації немає, існують незначні недоліки, пов'язані з поодинокими стилістичними помилками та описками, що не знижують науково-практичну цінність дисертаційної роботи.

При рецензуванні дисертаційної роботи виникли такі дискусійні питання:

1. В дослідженні для оцінювання сили різних моделей прогнозування застосовано інформаційний критерій Акаїке (AIC). Чи спостерігалась стабільність критерію при використанні вибірок різного обсягу?

2. У дослідженні представлена розроблена та підтверджена шести факторна нейромережева модель для прогнозування появи мутації у гені BRAF. Поясніть, будь ласка, що в моделі визначено за критичний поріг для прийняття рішення та чому?

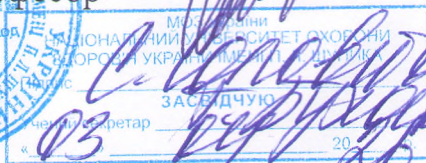
Висновок.

Дисертаційна робота Дудіна Олександра Євгеновича на тему: «Оптимізація застосування технологій цифровізації даних обстежень в патології» є завершеною самостійно виконаною науковою працею.

За своєю актуальністю, рівнем виконання поставленого наукового завдання, ступенем обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, їх достовірності, повнотою викладу в опублікованих працях, науковою новизною теоретичних результатів і практичною значимістю отриманих результатів, а також оволодінням здобувачем методологією наукової діяльності дисертаційна робота повністю відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44, а також вимогам до оформлення дисертацій, затвердженим наказом Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 № 40 із змінами, а її автор Дудін О. Є. заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 Біологія галузі знань 09 Біологія (наукова спеціальність – Медична та біологічна та медична інформатика і кібернетика).

Рецензент:

Завідувач кафедри фармації
Національного університету охорони
здоров'я України імені Г. Л. Шупика
доктор фармацевтичних наук
кандидат біологічних наук професор



Сергій СОЛОВЙОВ