

РЕЦЕНЗІЯ

завідувача кафедри клінічної патології та судової медицини
Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика,
доктора медичних наук, професора **Дядик Олени Олександрівни**
на дисертаційну роботу **Дудіна Олександра Євгеновича**
на тему: «Оптимізація застосування технологій цифровізації даних
обстежень в патології», на здобуття ступеня доктора філософії
в галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 «Біологія»

Актуальність теми дисертаційного дослідження

Впровадження цифрових інструментів є одним з пріоритетів розвитку сучасної патоморфології. Штучний інтелект (ШІ) розкриває широкий спектр можливостей для поліпшення й прискорення прижиттєвої патоморфологічної діагностики.

Поряд з оптимізацією робочих процесів та підтримки в навчанні, алгоритми на основі ШІ у комплексі сприяють підвищенню точності патоморфологічної діагностики та розширення аналізу прогностичних та предиктивних біомаркерів.

В сучасній практиці патоморфологічна діагностика меланоми шкіри ґрунтується на оцінці морфологічних параметрів відповідно до протоколів Колегії Американських Патологів (CAP), які передбачають визначення гістологічного типу первинної пухлини, глибини інвазії за класифікацією Бреслоу і Кларк та низки численних прогностичних факторів. Важливим фактором при прийнятті клінічних рішень при меланомі шкіри є визначення генетичних порушень, оцінка яких проводиться з застосуванням дороговартісних молекулярно-генетичних методів, доступність яких обмежена через економічні та інфраструктурні чинники. Встановлення ключових генетичних модифікацій, зокрема BRAF мутацій, які визначаються у 58% пацієнтів з меланомою, є передумовою персоналізації лікування хворих з поширеними формами меланоми шкіри .

Ключовими елементами застосування інформаційних технологій в стратегію впровадження цифрової патології є:

- підвищення точності діагностики за допомогою впровадження цифрової патології та системи обробки цифрових зображень в поєднанні з використанням методів математичного моделювання мінімізує ризики помилок, дозволяє оптимізувати комплексний аналіз клінічних, демографічних, патологічних та молекулярно-генетичних даних та визначити ключові прогностичні чинники, які впливають на результат перебігу захворювання;

- цифрова патологія дозволяє провести оцінку зображень гістологічних препаратів онлайн в режимі реального часу або асинхронне, що дає можливість перехресного аналізу та контролю якості діагностики, а також отримання другої думки у складних випадках;

- предикція молекулярно-генетичних порушень при меланомі шкіри, визначення вірогідності наявності тих чи інших варіантів генетичних порушень та аналіз прогностичної значущості різних чинників дозволить оптимізувати менеджмент та економічні витрати, поліпшити алгоритми прийняття рішень щодо молекулярно-генетичного тестування та персоналізації лікування пацієнтів;

- інтеграція з передовими технологіями та інструментами обчислювальної патології допоможе спрямувати результати обстеження на покращання діагностики та прогнозування розвитку патологічного процесу.

У зв'язку з цим оптимізація застосування технологій цифровізації даних обстежень в патології, яким присвячене дисертаційне дослідження Дудіна О.Є є актуальним та важливим, як з наукової, так і з практичної точки зору.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана у рамках науково-дослідної роботи кафедри інформатики, інформаційних технологій і трансдисциплінарного навчання 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).

Особистий внесок здобувача в отриманні наукових результатів

Дисертант самостійно провів інформаційний пошук та аналіз літературних джерел за темою наукового дослідження, визначив мету, завдання та розробив дизайн дослідження. Приймав участь у відборі патогістологічних патернів та молекулярно-генетичних факторів для аналізу їх асоціації з характеристиками меланоми шкіри (МШ). Для отримання достатньої кількості статистичних даних дисертантом були залучені біологічні зразки з біобанку CSD BIOБ створеного у 2022 році (наказ №3-ОД від від 02.01.2019). Дисертантом самостійно написані всі розділи дисертації, аналіз і узагальнення результатів, сформовані відповідно до мети та завдань висновки, запропоновані для практичного використання моделі оцінки факторів ризику рецидиву меланоми та прогнозування статусу мутації BRAF у хворих на МШ, проведено впроваджено в клінічну практику розробки наукового дослідження. Участь здобувача в опублікованих у співавторстві працях є провідною і полягає у формулюванні мети, завдань та методології дослідження, аналізі результатів, підготовці матеріалів до друку.

Ступінь достовірності результатів проведених досліджень, висновків та рекомендацій, що викладені у дисертації

Робота виконана на високому науковому і методичному рівнях. Дослідження проводилось з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участі людини, Настанови з клінічних досліджень та наказів МОЗ України. Наукові положення, висновки та рекомендації, які викладені в роботі, отримані на достатньому фактичному матеріалі. Достовірність даних підтверджена, окрім достатнього обсягу спостережень, використанням надійних статистичних методів обробки та аналізу даних.

Дослідження, проведені дисертантом, узгоджені Комісією з етики та академічної доброчесності НУОЗ України імені П. Л. Шупика.

Наукова новизна одержаних результатів дослідження

Вперше проведено аналіз частоти та структури BRAF мутацій при МШ в українській популяції, визначено патогістологічні характеристики та клініко-демографічні дані, асоційовані з BRAF-позитивною та BRAF-негативною меланоною.

Визначені незалежні змінні пов'язані з несприятливим прогнозом та підвищенням ризику рецидивування МШ.

Встановлено шість ключових показників, які асоційовані з наявністю BRAF-мутацій - вік, первинна локалізація пухлини, гістологічний тип, наявність виразкування, лімфо-васкулярна інвазія та асоціація з невусом. В роботі вперше розроблена нейромережева предикативна модель, що дозволяє оцінити вірогідність молекулярних порушень в гені BRAF. Чутливість нейромережевої

моделі склала 89,4% (95% ДІ 84,5 – 93,1%); специфічність – 50,7% (95 % ДІ 42,2% – 59,1%); прогностична значущість позитивної величини – 73,1% (95% ДІ 69,6% – 76,3%); прогностична значущість негативної величини – 76,0% (95% ДІ 67,6% – 82,8%). Площа під кривою операційних характеристик моделі AUCMLP становить 0,79 (95% ДІ 0,74 – 0,84), що свідчить про добру узгодженість моделі прогнозування ризику наявності BRAF-мутації на основі шести відібраних предиктивних показників.

Вперше проведена оцінка прогностичної значущості клініко-демографічних, патогістологічних та молекулярно-генетичних факторів, що впливають на результат перебігу меланоми. Визначено, що стадія, кількість мітозів, наявність лімфо-васкулярної та периневральної інвазії та ознаки регресії мають найбільший вплив на прогнозування розвитку рецидиву меланоми.

На основі визначених 5 факторних ознак (стадія, кількість мітозів, наявність лімфоваскулярної та периневральної інвазії, регресія) побудована мультифакторна модель обчислення ризику рецидиву меланоми шкіри ($\chi^2 = 42,9$, при 5 ступенях свободи, $p < 0,001$), що має наступні характеристики: площа під кривою операційних характеристик AUC = 0,88 (95% ДІ 0,81 – 0,93), що свідчить про сильний зв'язок ризику рецидиву меланоми з використаними 5 прогностичними чинниками. Після вибору оптимального порогу моделі $Y_{crit} > 0,522$ чутливість моделі склала 86,1% (95% ДІ 78,4% – 91,8%), специфічність 72,7% (95% ДІ 49,8% – 89,3%), прогностична значущість позитивної величини PPV = 94,3% (95% ДІ 89,3% – 97,0%), прогностична значущість негативної величини – NPV = 50% (95% ДІ 37,2% – 2,8%).

Практичне значення одержаних результатів дослідження

В роботі встановлено, що українська популяція демонструє високий рівень мутації BRAF при меланомах шкіри, який пов'язаний з молодшим віком і

локалізацією на ділянках шкіри без впливу інсоляції. Виявлено гендерні відмінності в анатомічному розподілі меланоми шкіри та поширеності підтипів мутації BRAF.

Використовуючи метод генетичного відбору, було визначено мінімальний набір змінних, пов'язаних з мутаціями BRAF, а саме - вік, первинне розташування пухлини, гістологічний тип, виразкування, лімфо-васкулярна інвазія та зв'язок з невусом. Показано, що для виявлення нелінійних зв'язків застосовувалося нелінійне моделювання нейронної мережі.

Доведено, що впровадження моніторингу ризиків може допомогти в пом'якшити наслідки потенційного рецидиву.

Результати досліджень впроваджені у навчальну та наукову роботу кафедри фундаментальних наук та інформатики НУОЗ України імені П. Л. Шупика (нині кафедра природничих наук, інформаційних технологій та філософії), кафедри морфології, клінічної патології та судової медицини НУОЗ України імені П. Л. Шупика (нині кафедра клінічної патології та судової медицини), кафедри патологічної анатомії з секційним курсом та судовою медициною Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, кафедри біомедичної інженерії ДВНЗ «Приазовський державний технічний університет», КНП «Обласний клінічний онкологічний центр Кіровоградської обласної ради», КП «Рівненський обласний протипухлинний центр» Рівненській обласної ради.

Розробки та впровадження підтверджено відповідними актами.

Структура та зміст дисертації

Дисертаційна робота викладена на 160 сторінках, з яких основний текст складає 116 сторінок, містить 8 рисунків, 10 таблиць. Робота оформлена відповідно до існуючих вимог, складається із вступу, огляду літератури, розділу

«Матеріали та методи дослідження», 3 розділів власних досліджень, висновків, списку використаних джерел, який включає 207 найменувань (зокрема 5 – кирилицею, 202 – латиницею).

У вступі дисертант обґрунтовує актуальність роботи, наукову новизну та практичне значення дослідження, формулює мету та завдання роботи. У вступі відображено особистий внесок автора і представлені дані щодо проведення апробації дисертаційної роботи.

В аналітичному огляді літератури розкриваються сучасні уявлення про стан цифрової патології в діагностиці меланоми, використання штучного інтелекту в цифровій патології, використання інформаційних технологій при меланомі, а також бар'єри у впровадженні цифрової патології.

У розділі «Матеріали та методи дослідження» подана загальна клінічна характеристика досліджуваних пацієнтів. Вказані матеріали і методи дослідження (клінічні, лабораторні та інструментальні), за допомогою яких досягнута мета і виконані поставлені завдання дослідження. Представлені методи лікування та оцінка їх ефективності.

У третьому розділі розглянуті ретроспективні дані щодо результатів патогістологічних та молекулярних досліджень. Надана загальна характеристика вибірки пацієнтів з меланомою шкіри, розподіл обстежених за віком та статтю, стадією МШ, локалізацією первинної пухлини. Проаналізовано зв'язок між анатомічним місцем первинної меланоми та пагістопатологічні особливості меланоми шкіри щодо BRAF-статусу.

В четвертому розділі розглянуті моделі прогнозування BRAF мутації при меланомі шкіри. Розроблена 6-факторна модель логістичної регресії, а для виявлення нелінійних зв'язків - нейромережева модель. Для практичного використання алгоритму прийняття рішень на основі використання

нейромережевої моделі у додатку Excel була реалізована система прогнозування наявності BRAF мутацій.

У п'ятому розділі представлені результати розроблення прогностичних моделей для стратифікації пацієнтів за ступенем ризику розвитку рецидиву меланоми.

На підставі аналізу та узагальнення отриманих результатів дослідження сформульовано висновки, які відповідають меті та завданням наукової роботи.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих наукових працях

Основні результати дисертаційної роботи викладені у 14 наукових публікаціях, серед яких 3 статті у фахових виданнях, рекомендованих МОН України (1 – одноосібна), 4 статті в закордонних періодичних наукометричних виданнях Scopus та Web of Science, 3 тези доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій, 4 праці в інших виданнях.

Відповідність змісту дисертації встановленим вимогам

Основні теоретичні, наукові та практичні положення дисертаційної роботи Дудіна О.О. на тему: «Оптимізація застосування технологій цифровізації даних обстежень в патології» відображені в анотації у повному обсязі. Дисертація відповідає спеціальності за спеціальності 091 «Біологія».

Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту та оформлення

Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням із чітко сформульованими та успішно вирішеними метою і завданнями, у якому коректно обрано методологічні та методичні підходи. У роботі дотримано послідовності

наукового пошуку, проведено порівняльний аналіз отриманих результатів. Дані, здобуті в ході дослідження, є достовірними та не викликають сумнівів. Принципових зауважень до поданого у дисертації матеріалу не виявлено. Разом з тим слід відмітити неprincipові недоліки: окремі орфографічні і стилістичні помилки, також доцільно було б замінити деякі малюнки таблицями для більшої інформативності.

В якості дискусії виникли наступні питання:

1. Чи використовуються розроблені моделі сьогодні в закладах охорони здоров'я, в лабораторії CSD, інших установах? Як часто маємо переглядати модель для отримання стабільно високих результатів?

2. При прогнозуванні BRAF мутацій як Ви враховували неоднорідність пацієнтів?

Висновок

Дисертаційна робота Дудіна Олександра Євгеновича на тему: «Оптимізація застосування технологій цифровізації даних обстежень в патології», яка представлена на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 «Біологія» є завершеним науковим дослідженням, що за своєю актуальністю, науковою новизною, висновків, їхньою достовірністю і практичним значенням одержаних результатів, достатньою повнотою викладення матеріалів дисертації в опублікованих наукових працях повністю відповідає вимогам п.п. 6,7,8,9 Постанови КМУ «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» від 12.01.2022 р. № 44 зі змінами, внесеними згідно з постановою КМУ від 21.03.2022 р. № 341, наказу МОН України від 12.01.2017 № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення

дисертації» (зі змінами), а її автор Дудін Олександр Євгенович заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 09 – «Біологія», за спеціальністю 091 – «Біологія».

Рецензент:

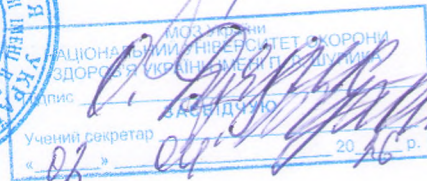
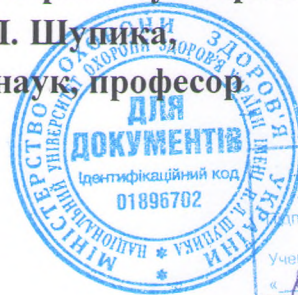
завідувачка кафедри

клінічної патології та судової медицини

Національного університету охорони здоров'я

України імені П. Л. Шупика,

доктор медичних наук, професор



Олена ДЯДИК

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]