

## **ВІДГУК**

офіційного опонента доктора медичних наук професора  
**Сельського Петра Романовича**  
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 галузі знань 09 Біологія  
(наукова спеціальність – Медична та біологічна інформатика і кібернетика),  
подану до захисту в разовій спеціалізованій вченій раді Національного  
університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика,  
створеної відповідно до наказу Національного університету охорони здоров'я  
України імені П. Л. Шупика від 12.02.2025 р. № 512

**Науковий керівник** – завідувач кафедри природничих наук,  
інформаційних технологій та філософії НУОЗ України імені П. Л. Шупика,  
доктор медичних наук професор Озар Петрович Мінцер.

**Ступінь актуальності обраної теми.** Будь-яка галузь сучасної економіки неможлива без активного застосування інформаційних технологій і розвитку процесів інформатизації. Відповідно в охороні здоров'я інформатизація спрямована на ефективне використання інформаційних ресурсів для підвищення продуктивності, прийняття обґрунтованих рішень та покращення якості життя населення. Наріжним каменем медичної діагностики та досліджень є патологія. Сьогодні вона переживає революційну трансформацію, зумовлену цифровими технологіями, досягненнями у галузі молекулярної біології та аналізом великих даних. Цифрова патологія перетворює звичайні предметні скельця в цифрові зображення високої роздільної здатності, підвищуючи ефективність взаємодії між патологами в усьому світі. Інтеграція алгоритмів штучного інтелекту (ШІ) та машинного навчання з цифровою патологією підвищує точність діагностики, особливо при онкологічних захворюваннях. Точна медицина інтегрує молекулярні дані патології з індивідуальними генетичними, екологічними факторами та факторами способу життя для індивідуалізації стратегій лікування та оптимізації результатів лікування пацієнтів.

Проте з'являються й нові виклики, що потребують вирішення: покращення прогностичної і предиктивної інформації для персоналізації лікування, зокрема онкологічних пацієнтів; визначення надійних онкомаркерів і розроблення нових методів діагностики та лікування для персоналізованих втручань; моніторинг ефективності інтегральних оцінок прогнозування. Дисертантом згадані питання розглядаються на прикладі однієї з найнебезпечніших злоякісних пухлин шкіри, що відрізняється агресивним перебігом, швидким метастазуванням в інші органи та схильністю до рецидивів – меланоми. Сучасна патоморфологічна діагностика цієї патології ґрунтується на оцінюванні цілого комплексу морфологічних маркерів, що передбачає визначення поряд із гістологічним типом первинної пухлини також глибини інвазії за максимальною товщиною пухлини за Бреслоу і анатомічним ураженням шарів шкіри за Кларком. Істотним фактором при діагностиці меланом є і визначення генетичних порушень, зокрема мутацій у гені BRAF оцінювання яких проводиться із застосуванням дороговартісних молекулярно-генетичних методів. Тому розробка ефективних алгоритмів діагностики із предикцією молекулярно-генетичних порушень та застосування прогностичних моделей при даній патології за допомогою ефективних та відносно недорогих технологій є особливо актуальною. Це відкриває нові можливості і для персоналізації лікувально-діагностичного процесу.

Отже, обрана здобувачем тема дисертаційного дослідження, без сумніву, є актуальною, важливою та своєчасною.

**Оцінювання наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.** Дисертаційна робота Дудіна О.Є. є завершеною самостійною науковою працею, що вирішує сучасне науково-прикладне завдання біології, пов'язане з підвищенням ефективності технологій цифровізації даних обстежень та розробленню на цій основі прогностичних моделей для прийняття рішень у патології на прикладі меланоми шкіри.

Кваліфікаційна наукова праця виконана у рамках науково-дослідних робіт кафедри природничих наук, інформаційних технологій та філософії

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) та «Обґрунтування концептуальних та інформаційних принципів теорії трансферу знань. Створення Універсуму медико-біологічних знань» (номер державної реєстрації 0123U103474).

У роботі грамотно застосовано комплекс різноманітних методів: математико-статистичні методи (варіаційної та альтернативної статистики, факторний аналіз), математичне моделювання (однофакторний аналіз, багатофакторні моделі логістичної регресії, метод покрокового включення/виключення, аналіз кривої операційних характеристик із прорахунком площі під ROC кривою (AUROC)) та прогнозування, методи класифікації тощо.

Основні результати дисертаційної роботи представлено в 14 наукових працях, 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.

**Оцінювання новизни представлених теоретичних і практичних результатів проведених здобувачем досліджень.** Наукова новизна полягає в тому, що дисертантом із використанням нових інформаційних технологій уперше 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 меланомою шкіри.

**Практичне значення отриманих результатів.** Автором зроблено 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, було 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 дозволяє 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». Основні положення роботи використано в освітньому процесі кафедри природничих наук, інформаційних технологій та філософії і кафедри клінічної патології та судової медицини НУОЗ України імені П. Л. Шупика; кафедри патологічної анатомії з секційним курсом та судовою медициною Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Розробки та впровадження підтверджено відповідними актами.

**Обґрунтованість наукових положень, отриманих результатів, висновків, сформульованих у дисертації, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.** Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій дисертаційної роботи базується на використанні математичних і сучасних методів статистичної оброблення результатів, високому методичному рівні. Дисертантом використано математико-статистичні методи, математичне моделювання та прогнозування, методи класифікації. Для дослідження частоти та спектру мутації у гені BRAF та виявлення прогностичних факторів перебігу меланоми шкіри використано демографічні та клініко-лабораторні дані, а також результати патоморфологічних досліджень меланоми шкіри, молекулярно-генетичних досліджень. Для побудови прогностичних моделей застосовано нейромережевий аналіз (багатошаровий перцептрон (MLP), нелінійні нейромережеві моделі, метод генетичного алгоритму відбору тощо).

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 проведено 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 здійснено з використанням сучасних пакетів прикладних програм: Statistica 10 (ліцензія № STA999K347156-W), Microsoft Excel 2016, Statgraphics for Windows.

Для виконання завдань дисертаційного дослідження проаналізовано дві вибірки. Перша вибірка створена для виявлення частоти мутації у гені BRAF в українській популяції, а також прогнозування мутації у гені BRAF. Друга вибірка призначалась для створення моделі прогнозування рецидиву меланоми шкіри. Патогістологічне дослідження меланоми шкіри проведено кваліфікованим патологоанатомами на операційному матеріалі в клініко-діагностичній лабораторії CSD. 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.

Дисертант добре володіє знаннями сучасної літератури з питань, що вивчаються. Представлені в дисертаційній роботі наукові положення, висновки, рекомендації узгоджуються з метою та завданнями роботи, що свідчить про їх успішне розв'язання.

Отримані здобувачем результати мають теоретичне та практичне значення у вирішенні актуального завдання сучасної медичної та біологічної інформатики і кібернетики.

#### **Оцінювання наукового рівня дисертації за змістом.**

Дисертаційна робота Дудіна О. Є. 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.

Дисертація написана доступно, ілюстрована достатньою кількістю рисунків і таблиць. Автор демонструє хороше знання питання та глибоко

аналізує отримані результати; кожний розділ дисертації вирішує конкретне завдання дослідження та обґрунтовує певне наукове положення.

За обсягом, об'єктом, предметом і методами дослідження дисертаційна робота являється міждисциплінарним дослідженням і відповідає профілю спеціальності 091 Біологія у галузі знань 09 Біологія та наукової спеціальності «Медична та біологічна інформатика і кібернетика» (пп. 2.1, 2.3, 2.4 паспорту спеціальності).

**Вступ** містить обґрунтування вибору теми дисертаційного дослідження, зв'язок із науковими темами, мету та завдання дослідження, визначений об'єкт, предмет і основні методи наукового дослідження, наведено наукову новизну та практичне значення одержаних результатів, особистий внесок здобувача, відомості про апробацію та публікації. Матеріал викладено зрозуміло та чітко.

У **першому** розділі представлено дослідження теоретичних підходів розвитку цифрової патології. Надано загальні підходи до сучасних принципів цифрової патології та трансформацій у структурі патології, обумовлених застосуванням інформаційних технологій, зокрема штучного інтелекту. Дисертантом слушно підкреслено та представлено розвиток цифрової патології при діагностиці меланоми шкіри.

У **другому** розділі «Дизайн дослідження» описано математико-статистичні методи та методи логістичної регресії, що використано для вирішення завдань дослідження; надано коротку характеристику етапів дослідження, кожен із яких не лише вирішував певне завдання, але й був основою для наступних, а також узагальнення отриманих результатів. Представлено кількісну складову експериментальної частини дисертаційного дослідження. Зауважено, що розроблення прогностичних моделей для прийняття рішень у пацієнтів із меланою шкіри здійснювалось за трьома етапами: 1) аналіз змінних, асоційованих із наявністю та типом мутації у гені BRAF при меланомі шкіри задля визначення ключових факторів асоційованих із молекулярними характеристиками пухлини; 2) створення предиктивної моделі появи мутації у гені BRAF при меланомі шкіри, що є ключовим фактором при призначенні

таргетної терапії; 3) обґрунтування моделі прогнозування динаміки патологічного процесу в пацієнтів; визначення груп високого та низького ризику розвитку рецидиву меланому шкіри.

Чітко представлено процедури клінічної та математичної селекції даних. При первинному екстрагуванні даних було відібрано 1268 випадків, із них 24 характеризувалися наявністю увеальної меланому, 32 випадки меланому слизових оболонок, 727 випадків із обмеженою кількістю доступних демографічних, клінічних і патологоанатомічних даних. Для реалізації мети дослідження залишили 485 випадків, серед яких у 299 випадках спостерігалася первина меланома шкіри та в 186 випадках – метастази. Загальна вибірка дослідження включала 299 пацієнтів із меланомою шкіри.

**Третій** розділ присвячено питанням концептуалізації понять дослідження для підвищення ефективності цифровізації даних на прикладі меланому шкіри. Автором обґрунтовано необхідність цифровізації даних у діагностиці захворювань та підтверджено, що цифрова патологія являється одним із найбільш перспективних напрямів у сфері прижиттєвої патоморфологічної діагностики. Далі на прикладі меланому шкіри представлено практичне вирішення поставлених завдань. З метою визначення факторів, що асоційовані з наявністю мутацій у гені BRAF екстраговано ретроспективні дані про результати патогістологічних і молекулярних досліджень та проведено кроссекційне дослідження спрямоване на узагальнений аналіз частоти та спектру мутацій у гені BRAF при меланомі 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 %), а також більш високу швидкість мітозу в меланомі шкіри з мутацією у гені BRAF. Показано, що мутації, які сприяють конститутивній активації передавання сигналів MAPK/ERK, посилюють проліферацію і виживання клітин меланому.

Отримані дані стали основою для обґрунтування моделей прогнозування статусу мутації у гені BRAF, що має важливе значення для оптимізації персоналізованого лікування пацієнтів та його результатів.

У наступному **четвертому** розділі подано результати власних досліджень автора стосовно побудови предиктивної моделі прогнозування мутації у гені BRAF. Здобувачем зроблено важливе зауваження про можливості використання методів машинного навчання для прогнозування статусу мутації у гені BRAF при меланомі шкіри з урахуванням клінічних і патологічних даних. Представлено етапи розроблення інструменту для прогнозування мутації у гені BRAF за допомогою рутинних клінічних і гістологічних характеристик: оцінено фактори ризику появи мутації у гені BRAF при меланомі шкіри та показано, що вони за своєю суттю відбивають біологічну поведінку та визначають прогресування пухлинного росту.

За розробленою автором моделлю зроблено важливе відкриття про прогностичну значущість гістології поверхневого поширення для прогнозування мутацій у гені BRAF у пацієнтів із меланомою шкіри, що узгоджується з відомим зв'язком мутації у гені BRAF із певними формами меланоми шкіри. Окремої уваги заслуговує розроблена та підтверджена дисертантом шести факторна нейромережева модель для прогнозування появи мутації у гені BRAF, критичним порогом для прийняття рішень у якій обрано оптимізацію хибнопозитивних та хибнонегативних прогнозів.

П'ятий розділ дисертації присвячено застосуванню розроблених прогностичних моделей для стратифікації ризику розвитку рецидиву меланоми шкіри. Описана ще одна модель для клінічної практики, розроблена здобувачем – 5-факторна модель для визначення пацієнтів високого ризику стосовно розвитку рецидиву меланоми шкіри, що може бути корисною при обґрунтуванні персоналізованих стратегій лікування.

Кожен із розділів дисертації Дудіна О. Є. завершується висновками, що стисло висвітлюють його основні положення.

Висновки дисертаційної роботи складаються з 6 комплексних пунктів, що сформульовані відповідно до поставлених мети та завдань, відображають основні наукові теоретичні та практичні результати. Практичні рекомендації мають чітку практичну спрямованість. Для повноти сприйняття дисертації у додатках наведено допоміжні матеріали.

**Дотримання здобувачем академічної доброчесності.** За результатами перевірки 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.

**Завершеність дисертаційної роботи. Зауваження до її змісту та оформлення.** Дисертаційна робота є завершеною працею, що виконана на високому методичному та методологічному рівні. Реалізовано поставлені мету та завдання, науково обґрунтовано висновки та практичні рекомендації, що цілком логічно випливають із отриманих у дослідженні результатів. Перелічене забезпечило необхідну обґрунтованість наукових положень і висновків.

#### **Зауваження до дисертації.**

У цілому позитивно оцінюючи результати дисертаційної роботи, при її аналізі було виявлено наступні недоліки: 1) у п'ятому розділі представлено розподіл предиктивних показників за даними пацієнтів із високим і низьким ризиком розвитку рецидиву меланому шкіри (рис. 5.1, с. 111). Бажано було б його детальніше описати в тексті дисертації; 2) у роботі зустрічаються граматичні помилки, описки.

#### **Питання до автора дисертації у межах наукової дискусії:**

1. У дослідженні використано класичні методи оброблення інформації та якісний порівняльний аналіз (QCA). У чому полягала необхідність застосування QCA?

2. У другому розділі дисертаційної роботи абсолютно слушно, на наш погляд, приділено увагу етичним питанням створення в Україні біобанків. Прошу Вас детальніше зупинитись на існуючих проблемах.

## ВИСНОВОК.

Дисертаційна робота Дудіна Олександра Євгеновича на тему: «Оптимізація застосування технологій цифровізації даних обстежень в патології» є завершеною самостійно виконаною науковою працею, що вирішує сучасне науково-прикладне завдання – підвищення ефективності технологій цифровізації даних обстежень та розроблення на цій основі прогностичних моделей для прийняття рішень у патології на прикладі меланому шкіри.

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 і значимістю практичних результатів, а також оволодінням здобувачем методологією наукової діяльності повністю відповідає встановленим вимогам. Методики, використані автором у дослідженні, актуальні. Наукові положення, висновки, рекомендації, що сформульовані в дисертації, отримані на достовірних матеріалах.

Отже, 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 інформатика і кібернетика).

### ОФІЦІЙНИЙ ОПОНЕНТ:

Завідувач кафедри патологічної анатомії  
із секційним курсом та судовою медициною  
Тернопільського національного медичного  
університету імені І. Я. Горбачевського  
Міністерства охорони здоров'я України  
доктор медичних наук професор

02.04.2022



завіряю

Заступник ректора з кадрових питань  
Тернопільського національного  
медичного університету

Петро СЕЛЬСЬКИЙ