

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук,
професора Коноваленко Володимира Федоровича
на дисертаційну роботу Самусевої Анастасії Андріївни
«Індивідуалізація тактики лікування хворих на тричі негативний рак
молочної залози»,
поданої в разову спеціалізовану раду ДФ 26.613.143
при Національному університеті охорони здоров'я України
імені П. Л. Шупика МОЗ України
на здобуття наукового ступеня доктора філософії
в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина
(наукова спеціальність «Онкологія»)

Науковий керівник: кандидат медичних наук, доцент кафедри онкології
Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика
Пономарьова Ольга Володимирівна.

Актуальність обраної теми дисертації

Проблема раку молочної залози залишається актуальною в сучасній медицині, враховуючи рівні захворюваності та смертності в наслідок розвитку цієї патології. Тричі негативний підтип раку молочної залози становить меншість випадків раку молочної залози, однак гетерогенність цього підтипу та тривала відсутність ефективних методів лікування сприяли тому що тричі негативний рак молочної залози є підтипом з найгіршим прогнозом. Більш детальне дослідження біології тричі негативних пухлин буде призводити до створення нових препаратів, що будуть мати кращий терапевтичний ефект. Вдосконалення алгоритму діагностики дозволить обирати лікування яке потенційно буде мати кращий вплив на пухлину, що збільшить виживаність пацієнтів з цим підтипом раку молочної залози.

Дисертаційна робота Самусевої А.А. присвячена актуальній проблемі онкології – підвищенню ефективності лікування хворих на тричі негативний рак молочної залози на підставі вивчення молекулярно-біологічних особливостей пухлин цього підтипу раку молочної залози, а також

удосконалення алгоритмів діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри онкології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика за темою «Оптимізація діагностики та лікування хворих з пухлинами різних локалізацій» (керівник – д.мед.н. професор Мясоєдов С.Д.). № держреєстрації 0117U002467. Термін виконання: 2017-2023рр.

Новизна дослідження та одержаних результатів

Провівши оцінку здобутків даного дисертаційного дослідження, варто відмітити наступні результати, що мають вагому наукову новизну: науково обгрунтовано дані стосовно прогностичного впливу топоізомерази 2 альфа на перебіг та результати лікування пацієток хворих на тричі негативний рак молочної залози; визначено рецепторний статус топоізомерази 2 альфа естроген, прогестерон та HER2/неу негативних пухлинних клітин і це дозволяє прогнозувати ефективність протипухлинної терапії; визначено статистично достовірний поріг експресії топоізомерази 2 альфа, що має клінічне та прогностичне значення.

Теоретичне значення результатів дослідження

Проведені дослідження поглиблюють розуміння резистентності до лікування та більшої агресії тричі негативного раку молочної залози на підставі визначення додаткових маркерів імуногістохімічним методом. Отримані результати сприяють досягненню більшої ефективності неoad'ювантної терапії у пацієнтів з тричі негативним раком молочної залози.

Практичне значення результатів дослідження

Дисертаційне дослідження має чітку практичну направленість. Визначено чіткий статистично значущий поріг експресії топоізомерази 2 альфа, що має позитивний вплив на клінічний перебіг захворювання та дозволяє визначити прогноз ефективності лікування. Індивідуалізовано та

впроваджено в клінічну практику алгоритм діагностичних та лікувальних заходів, які направлені на підвищення ефективності лікування за рахунок зростання показників виживаності пацієнток хворих на тричі негативний рак молочної залози.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації

Дисертаційна робота є комплексним дослідженням, виконаним на належному методичному рівні. На користь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, свідчить застосування автором адекватних та сучасних методів досліджень: загальноклінічні, інструментальні, патоморфологічні, імуногістохімічні, статистичні.

Основні положення роботи, що сформульовані автором дисертації, викладено на підставі літературних джерел та результатів власних досліджень. Теоретична обґрунтованість наряду досліджень, їх обсяг та отримані результати з необхідним статистичним аналізом дозволяють вважати, що отримані наукові положення, висновки та практичні рекомендації є обґрунтованими та достовірними. Інформаційну базу дослідження було сформовано з 113 джерел наукової літератури, з яких більшість – англomовні.

Інформаційна база дослідження достатня за обсягом, репрезентативна. Результати власних досліджень, отримані автором на репрезентативній вибірці, статистично адекватно оброблено та проаналізовано з використанням відповідних сучасних методів системного підходу. В процесі дослідження було обстежено 45 хворих на тричі негативний рак молочної залози II-III стадій, яких було обстежено згідно стандартів та проведено лікування в повному обсязі за алгоритмом запропонованим у дослідженні. Статистична обробка результатів дослідження проводилася за допомогою Excel Microsoft Office, R statistical software та включали адекватні методи математично-статистичного аналізу.

Оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації, зауваження щодо оформлення

Дисертація оформлена відповідно Державним стандартам і діючим вимогам МОН України. Анотація викладена українською і англійською мовою і в достатній мірі відображає основні результати дослідження із зазначенням наукової новизни та практичного значення.

Аналіз структури дисертаційної роботи показав дотримання принципів оформлення, а саме, робота складається з вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, результатів дослідження, узагальнення та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел (загалом 113: кирилицею 3, латиною 110).

Дисертаційна робота викладена на 137 сторінках машинописного тексту формату А4. Список джерел списку використаних джерел (загалом 113: кирилицею 3, латиною 110).

У вступі авторкою дослідження описана і аргументована актуальність теми наукової роботи, чітко сформульовані мета та 4 завдання дослідження, що відповідають предмету та об'єкту дослідження, перераховані використані наукові методи дослідження, відображено наукову новизну та практичну значимість отриманих результатів, наведено дані про структуру, обсяг дисертації і зв'язок роботи з науковими програмами, висвітлено обсяг апробації результатів дисертаційного дослідження та солідний особистий внесок, публікації.

Дисертанткою представлений методологічно правильно оформлений огляд літератури, який окреслює дискусійні питання, які потребують вивчення та містить проміжні висновки. Більшість посилань складають роботи останніх 5 років.

У другому розділі дисертації «Матеріали та методи досліджень» представлено клінічну характеристику обстежених пацієнтів і методи дослідження, містить послідовну інформацію про суть дослідження: його загальну характеристику, дизайн, розподіл на групи, методики дослідження, висновки, публікації.

Дисертанткою представлений методологічно правильно оформлений огляд літератури, який окреслює дискусійні питання, які потребують вивчення

характеристику груп дослідження. Дизайн дослідження і розподіл на групи організовані правильно, методи, використані у дослідженні сучасні і відповідають завданням роботи. Описані методики відповідають встановленим вимогам і настановам.

Основним розділом роботи є розділ 3, що присвячений результатам дослідження. Розділ 3 представлений шістьма підрозділами та містить результати власних досліджень, де вказані отримані дані стосовно експресії топоізомерази 2 альфа у пацієток хворих на тричі негативні карциномами молочної залози, результати неоад'ювантної хіміотерапії у пацієток в залежності від експресії топоізомерази 2 альфа та схеми хіміотерапії, а також оцінка частоти мутації в гені *BRCA1*. Усі підрозділи власних досліджень викладені в логічній послідовності. Результати дослідження проілюстровані достатньою кількістю інформативних рисунків, діаграм та таблиць.

У розділі, присвяченому узагальненню та обговоренню отриманих результатів, дисертантка коротко але змістовно виклала основні отримані результати, надала їх аналіз та коментарі. Розділ містить необхідні компоненти – пояснення отриманих в результаті дослідження даних та порівняння власних результатів з результатами отриманими іншими дослідниками стосовно цієї проблематики.

Висновки зроблені на фактичному матеріалі та результатах дослідження, є логічними, показують основні результати і свідчать про досягнення поставленої мети.

Практичні рекомендації сформульовано детально, послідовно, зрозуміло і чітко, тому вони можуть бути використані у щоденній клінічній практиці.

Список використаних джерел оформлений належним чином. Більшість використаних наукових джерел опубліковані англійською мовою. Наведений обсяг використаних джерел свідчить про всебічний аналіз та детальний відбір даних літератури для обґрунтування доцільності та актуальності проведеного

дослідження. Публікації по матеріалах дисертації повністю відповідають вимогам МОН України.

Принципових зауважень до змісту та оформлення дисертаційного дослідження немає. Є зауваження щодо оформлення анотації, що потребує конкретизації та коректив стосовно опису результатів та характеристики груп пацієнтів. Кількість висновків не відповідає кількості поставлених завдань.

У ході ознайомлення з дисертаційною роботою виникли запитання для дискусії:

1. Чи проводите Ви і в яких клінічних випадках повторне визначення експресії топоізомерази 2 альфа?

2. Що Ви мали на увазі під терміном нетаксановмісна схема хіміотерапії?

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 4 наукових статті у провідних наукових журналах Scopus та рекомендованих МОН України, 1 патент України на корисну модель, матеріалах та тезах конференцій – 4.

Основні наукові положення дисертації були представлені та обговорені на таких конференціях: Науково-практична конференція з міжнародною участю (присвячена 100-річчю заснування НМАПО імені П.Л. Шупика) «European biomedical young scientist conference NMAPE» 19-21 квітня 2018р., м. Київ; Науково-практична конференція «Інноваційні технології скринінгу, діагностики та персоніфікованої терапії раку», 3-4 жовтня 2019 р., м. Київ; Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених, присвячена Дню науки «Інтеграція здобутків молодих учених-медиків та фармацевтів в міжнародний науковий простір: сьогодення та перспективи», 16-17 травня 2019 року, м. Київ; Міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини» присвячена 215-річчю заснування медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, 1-2 жовтня 2020 р., м. Харків; Науково-

практична конференція з міжнародною участю в онлайн режимі «Young science 4.0» 30 травня 2022р., м. Київ.

Особистий внесок здобувача в одержання наукових результатів, що виносяться на захист

Дисертанткою спільно з науковим керівником – Ольгою Володимирівною Пономарьовою, визначені основний напрям, мета та завдання дослідження, план науково-дослідної роботи. Автором самостійно проведено патентні та інформаційні пошуки, аналіз наукової літератури, визначено методи дослідження.

Самусева А.А. особисто провела дослідження, збір і аналіз клінічних даних, їх обробку та формування досліджуваних груп. Всі клінічні спостереження та обстеження проведено впродовж виконання дисертаційного дослідження самостійно, з дотриманням протоколу біомедичного дослідження та підписанням поінформованої згоди пацієнта за дизайном, затвердженим біомедичною експертизою.

Аналіз результатів дослідження, їх узагальнення, статистична обробка клінічних та інструментальних досліджень, їх оформлення проведені дисертанткою самостійно.

У наукових роботах, опублікованих за темою дисертаційного дослідження в співавторстві, автору належить провідна роль у зборі клінічного матеріалу, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів. Спільно з науковим керівником обговорені та узагальнені наукові положення дисертації, оформлені висновки та практичні рекомендації.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації)

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. Розглянувши матеріали дисертації здобувачки наукового ступеню доктора філософії Самусевої А.А. «Індивідуалізація тактики

лікування хворих на тричі негативний рак молочної залози» встановлено, що при комп'ютерному тестуванні електронної форми дисертації та наявних за її темою публікацій через програму «Anti Plagiarism» та за допомогою системи Strike Plagiarism не виявлено академічного плагіату в наданих матеріалах дисертації. Текст наданих матеріалів дисертації Самусевої А.А. є оригінальним.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

Основні положення дисертації та індивідуалізований діагностичний та лікувальний алгоритм при лікуванні пацієнток хворих на тричі негативний рак молочної залози впроваджено у практичну роботу хірургічного, хіміотерапевтичного відділення КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр», у КНП «Миколаївський обласний центр онкології» Миколаївської обласної ради та у КНП «Клінічний центр онкології, гематології, трансплантології та паліативної допомоги Черкаської обласної ради».

Відповідність дисертації спеціальності та профілю спецради

Дисертація Самусевої А.А. на тему «Індивідуалізація тактики лікування хворих на тричі негативний рак молочної залози» відповідає паспорту наукової спеціальності «Онкологія». Дисертація повністю відповідає профілю спеціалізованої вченої ради.

Відповідність роботи вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії

Дисертаційна робота Самусевої А.А. «Індивідуалізація тактики лікування хворих на тричі негативний рак молочної залози» подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Онкологія»), присвячена актуальній проблемі онкології є закінченим науковим дослідженням, яка містить нові положення і нові науково обґрунтовані результати, що, в цілому, розв'язують важливе науково-практичне завдання –

підвищення показників ефективності лікування хворих на тричі негативний рак молочної залози шляхом індивідуалізації терапевтичних алгоритмів.

Виходячи з актуальності, за обсягом та рівнем досліджень, наукової новизни результатів, теоретичної та практичної цінності отриманих даних, об'єктивності та обґрунтованості висновків, беручи до уваги особистий внесок здобувача, дисертаційна робота Самусевої А.А. на тему «Індивідуалізація тактики лікування хворих на тричі негативний рак молочної залози» повністю відповідає вимогам пп. 6, 7, 8 Порядку 9 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 12.01.2022 № 44, та наказу МОН України від 19.08.2015 № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а її автор Самусева Анастасія Андріївна повністю заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Онкологія»).

Офіційний опонент:

провідний науковий співробітник
відділу моніторингу пухлинного процесу
та дизайну терапії

Інституту експериментальної патології,
онкології і радіобіології

імені Р.Є. Кавецького НАН України,
доктор медичних наук, професор

В. Ф. Коноваленко

