

ВІДГУК

*офіційного опонента, доктора медичних наук, професора
Гаргіна Віталія Віталійовича, професора кафедри патологічної анатомії
Харківського національного медичного університету на дисертаційну роботу
Линдіна Миколи Сергійовича “Морфогенез інфільтративного протокового
раку молочної залози в умовах забруднення довкілля солями важких металів”,
поданої до захисту в спеціалізовану вчену раду Д 64.600.03 при Харківському
національному медичному університеті на здобуття вченого ступеня
кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія.*

Актуальність теми

Нажаль, слід визнати, що наявність екологічно забруднених регіонів в Україні робить дослідження, пов'язані з впливом шкідливих факторів зовнішнього середовища на людину, актуальними як з медичної, так і соціальної точки зору. Одним з найбільш несприятливих факторів зовнішнього середовища вважаються солі важких металів й цикл робіт присвячений наслідкам їх впливу на організм людини, що вийшов під керівництвом А.М.Романюка дозволяє стверджувати про створення в сумському державному університеті морфологічної школи з унікальними можливостями досліджень мікроелементозів.

Незважаючи на безумовні успіхи світової медицини в розробці методів профілактики, діагностики та лікування раку молочної залози (РМЗ), нажаль цей від патології залишається на перших позиціях за частотою серед онкологічних процесів. Однією із складових успішності медичних заходів у боротьбі з будь-якою хворобою, є дослідження її патогенезу. Щодо досліджень пов'язаних з онкологічним процесом важко переоцінити встановлення морфогенезу та патоморфозу пухлини, виявлення зовнішніх або внутрішніх факторів які впливають на появу та перебіг патологічного процесу. Дослідження в цьому напрямку мають не тільки теоретичне, а й практичне значення, оскільки встановлення передпухлинних станів та змін, визначення особливостей відкривають широкі можливості для профілактики РМЗ шляхом виявлення передракових змін і їх своєчасного лікування із застосуванням як хірургічних, так і терапевтичних методів. Треба визнати, незважаючи на наявність у вітчизняній та закордонній літературі

великої кількості наукових робіт, патогенетичні механізми перебудови тканини молочної залози, на цей час не можна вважати вивченими остаточно. Досить важливі питання щодо патогенезу впливу важких металів на РМЗ є або не встановленими, або дискутабельними. Саме це й визначило мету дослідження: оптимізація морфологічної діагностики інфільтративного протокового раку молочної залози (ІПРМЗ) шляхом встановлення механізмів впливу солей важких металів на перебіг злякисного процесу в молочній залозі, з'ясування патогенетичних особливостей канцерогенезу за умови накопичення важких металів у пухлинній тканині. Для досягнення вказаної мети були поставлені 6 адекватних задач та визначено напрямки в методичних підходах.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами

Дисертації Линдіна М.С. "Морфогенез інфільтративного протокового раку молочної залози в умовах забруднення довкілля солями важких металів" є частиною планової наукової теми кафедри патологічної анатомії №013U003315 «Морфогенез загальнопатологічних процесів» та держбюджетної теми №62.20.02-01.15/17. ЗФ «Морфофункціональний моніторинг стану органів і систем організму за умов порушення гомеостазу». Автор є безпосереднім виконавцем фрагменту науково-дослідної роботи.

Новизна дослідження та одержаних результатів

За ходом проведеного дослідження отримано результати, які можна оцінювати як пріоритетні. Передусім, встановлено, що жінки, які проживають в «екологічно-забруднених» районах, майже в два рази частіше хворіють на рак молочної залози. Крім того, вперше встановлено взаємозв'язок між проживанням жінок в «екологічно-забруднених» регіонах і накопиченням важких металів у пухлинній тканині молочної залози з визначенням цифрових показників для заліза, міді, хрому, цинку, свинцю, нікелю. При чому встановлено, що вказані елементи накопичують передусім у паренхіматозній частині пухлини. Одним з наслідків такого накопичення можна вважати менший рівень експресії рецепторів до стероїдних гормонів, ніж у матеріалі від жінок, які проживають у незабруднених регіонах, що є надзвичайно важливим прогностичним показником. Крім того,

вперше встановлено зв'язок між підвищенням кількості важких металів у неопластичній тканині молочної залози та прогресуючою анаплазією пухлини, підвищенням рівня патологічної біомінералізації та імунної запальної інфільтрації, експресією прогностично-несприятливих рецепторів раковими клітинами (p53, Ki-67, HER2/neu, MGMT, MMP1, VEGF, OPN та hsp90), патологічним метилуванням ДНК та прогресуючим зростанням його фрагментації. Виявлено взаємозв'язок між якісними змінами в пухлинному мікрооточенні та особливостями рецепторного статусу пухлинних клітин.

Теоретичне значення результатів дослідження

Результати роботи мають вагомим значення для розробки нових заходів профілактики, діагностики, та лікування неопластичних процесів молочної залози. На основі отриманих даних розкрито нові ланки етіології та патогенезу формування пухлини. Отримані результати можуть бути використані як підстава для формування принципів адаптаційного захисту молочної залози в умовах високого вмісту важких металів довкілля з розробкою профілактичних заходів спрямованих на попередження ушкоджень молочної залози.

Практичне значення результатів дослідження

Отримані дані можуть бути достатньо широко впроваджені в практичну діяльність лікарів-патологоанатомів, оскільки дозволяють оцінювати патологічні зміни молочної залози, наявності мінера лізатів у тканині органу. Урахування при діагностиці РМЗ визначених морфологічних та молекулярно-біологічних критеріїв несприятливого прогнозу дозволить прогнозувати перебіг захворювання та сприятиме диференційному підходу до лікування. Отримані дані показують взаємозв'язок між рівнем накопичення важких металів у пухлинній тканині та морфологічними й молекулярно-генетичними прогностичними чинниками інфільтративного протокового раку молочної залози. Результати дослідження дозволяють враховувати стан пухлинного мікрооточення та залежно від його особливостей прогнозувати перебіг злоякісного процесу.

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

Для досягнення поставленої мети та рішення завдань дослідження дисертант вивчив достатній обсяг фактичного матеріалу - загалом досліджено 94 випадків інфільтративного протокового раку молочної залози на базі Сумського обласного клінічного онкологічного диспансеру.

Шляхом використання комплексу сучасних методів (гістохімічних, імуногістохімічних, молекулярно-генетичних, електронікроскопічних, енергофотометричних) автором отримані цифрові дані, які були основою для подальшої побудови взаємопов'язаних ланок патогенезу ПРМЗ за наявності важких металів у зовнішньому середовищі. Саме для морфологічного дослідження матеріалу автор використав широкий спектр методичних засобів. Отримані внаслідок проведеного дослідження числові дані та показники оброблено методами математичної статистики з використанням прийомів альтернативного, варіаційного та кореляційного аналізів з обчисленням необхідних параметрів.

В цілому дисертація оформлена за традиційною побудовою у відповідності з вимогами ДАК України щодо кандидатських дисертацій 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 автор вказує на високу частоту РМЗ у структурі захворюваності в світі й Україні зокрема, аргументовано наводить наявність проблеми у сучасній онкології, наявність проблеми впливу забруднення довкілля солями важких металів на внутрішні органи. Таким чином, автор логічно обґрунтовує та формулює мету та завдання свого дослідження.

В розділі «Огляд літератури», автор приводить дані про сучасні уявлення про РМЗ, приводить джерела в яких описується вплив важких металів на розвиток неопластичного процесу молочної залози, приводить ретельну характеристику рецепторів тканини раку молочної залози, абсолютну більшість з яких автор буде досліджувати в подальших розділах роботи. При цьому дослідник не просто

викладає авторів-попередників, а досконало аналізує ці дані. Водночас автор наводить інформацію, яку збирається використовувати у своєму дослідженні. Автор за ходом роботи звертає увагу читача на пробіли в літературних джерелах, що має своє логічне відображення в резюме розділу з обґрунтуванням необхідності досліджень, що наведені в наступних частинах роботи.

Другий розділ «Матеріали та методи досліджень» послідовно та досконало описує всі гістологічні, гістохімічні, імуногістохімічні, молекулярно-генетичні, електронмікроскопічні, енергофотометричні, статистичні методи дослідження ІПРМЗ.

Власні дослідження автор починає описувати з вивчення поширеності РМЗ у екологічно-забруднених та незабруднених районах Сумської області, продовжує дослідженням гістологічних особливостей ІПРМЗ, визначенням елементного складу пухлинної тканини. Після такої підготовки читача автор переходить до ретельного аналізу рецепторного апарату (загалом 12 рецепторів) пухлинної тканини молочної залози, причому робить це в тісному взаємозв'язку з наявністю чи відсутністю збільшення вмісту важких металів у тканині пухлини. Цього ж правила автор дотримується й при проведенні усіх подальших досліджень. Причому потреба в наведених подальших дослідженнях логічно витікає з результатів вище наведених даних. Автор наводить результати дослідження пухлинного мікрооточення (з широким спектром ІГХ досліджень, а саме встановлення наявності рецепторів CD3 (маркер популяції Т-лімфоцитів), CD79 α (маркер В-лімфоцитів), S100 (маркер антиген-презентуючих макрофагів) та до білка мієлопероксидаза (маркер нейтрофільних і еозинофільних гранулоцитів), проводить визначення ступеню фрагментації ДНК та метилування ДНК.

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. Особливо вагомими у цьому сенсі є мікрофотографії дисертації, більшість з яких є

згрупованими для підкреслення ознак, що були виявлені. Наприклад, рис.3.37 дисертації є блоком з 18 мікрофотографій, який демонструє різницю рецепторного фенотипу між стероїд-позитивною та стероїд-негативною тканиною ІПРМЗ. На жаль такі демонстративні набори ілюстрацій є нечастими у вітчизняних працях. Проте в дисертації, що рецензується, вони підкреслюють інформативність роботи, підтверджують обґрунтованість її результатів.

Розділ "Аналіз і узагальнення результатів власних досліджень" написано з високим професіоналізмом, переконує в широкій обізнаності автора в досліджуваній проблемі та вмінні аналізувати отримані дані. Як наслідок отримання результатів вищезазначених досліджень автор узагальнюючи їх, логічно побудовує схеми патогенезу ІПРМЗ при підвищеному надходженні солей важких металів до організму жінок що має своє відображення у побудові логічних схем. За думкою автора іони важких металів у тканині молочної залози виступають додатковим «кофактором» розвитку неопластичного процесу. У процесі морфогенезу ІПРМЗ важкі метали стимулюють проліферативну активність клітин, їх дедиференціювання, міграційну спроможність, дестабілізацію генетичного матеріалу та наявність інших несприятливих прогностичних факторів онкологічного процесу, змінюють якісні характеристики пухлинної тканини і фенотипічні особливості ракових клітин, пригнічують експресію або безпосередньо, або опосередковано, прогностично-сприятливих рецепторів у тканині ІПРМЗ, що призводить до прогресування злякисного процесу та подальшого розповсюдження по організму.

Й якщо попереднє ознайомлення з набором методів, що використовував автор викликало запитання, як автор впорається з величезним масивом отриманих даних, то саме розділ "Аналіз і узагальнення результатів власних досліджень" показує, що автор, на нашу думку, блискуче впорався з цим досить складним завданням.

Висновки логічно витікають з отриманих результатів, відповідають меті дослідження. Практичні рекомендації являють собою цінний посібник для лікарів-патологоанатомів в плані дослідження пухлинної тканини молочної залози та

надають можливість розробки нових методичних підходів до профілактики, діагностики та терапії хворих

Таким чином, автором виконано багатопланове дослідження на високому методичному рівні та на кількості матеріалу достатньому 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.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті

Зміст автореферату й 16 опублікованих праць, у тому числі 6 у наукових фахових виданнях, повністю відображають основні положення дисертації й рекомендації для практичної медицини. Треба зазначити, наявність двох статей у закордонних журналах, які індексуються наукометричною базою *Scopus*. Особливої уваги заслуговує публікація в журналі *Diagnostic Pathology* імпаکت-фактор якого на 12 жовтня 2015 року дорівнював 2,60.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту й оформлення

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

За текстом дисертації та автореферату встановлена не велика кількість технічних помилок (які не впливають на якість роботи), зокрема, в списку літератури серед робіт, що надруковані за результатами дисертації зникло слово з назви журналу (за текстом автореферату п'ята робота, написано «Вісник проблем і медицини» замість «Вісник проблем біології і медицини»).

Деякі мікрофотографії недостатньої якості, наприклад, наведені на рис.3.7; 3.8А; 3.22(2); 3.30. Проте кожна з фотографій інформативна та відповідає поставленій мети демонстрації морфологічних ознак, що досліджувалися.

У розділах власних досліджень автор приводить не тільки дані, що отримані при виконанні дисертаційної роботи, а й намагається робити висновки, припущення, у тому числі з посиланнями на літературні джерела, що на нашу

думку не зовсім відповідає сенсу глави власних досліджень. Можливо краще було б висновки та роздуми з власних досліджень зосередити в резюме підрозділів, але ні за їх текстом, більш акцентовано звернутись до таких припущень у главі, що присвячена аналізу отриманих даних.

В процесі рецензування виникли питання:

1. Що Ви можете сказати про терміни проживання жінок в умовах забруднення довкілля солями важких металів?
2. Наведіть, будь ласка, приклади впливу окремих металів на конкретні ланки патогенезу раку молочної залози. Чи встановлено Вами як той або інший метал впливає на розвиток раку молочної залози окрім впливу меді на ангиогенез?

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

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

Отримані Линдіним М.С. дані мають бути широко впроваджені в учбовий процес кафедр патологічної анатомії вищих навчальних медичних закладів України при вивченні пухлинного росту, патології статевої системи, в практичну діяльність патологоанатомічних відділень лікарських закладів при дослідженні біоптатів молочної залози, науково-дослідними закладами при проведенні досліджень не тільки РМЗ, а й інших онкологічних процесів. Від автора дисертаційної роботи слід очікувати розповсюдження наукових ідей, викладених у дисертації, шляхом розсилки методичних рекомендацій за результатами виконаної роботи.

Відповідність дисертації встановленим вимогам

Таким чином, дисертаційна робота Линдіна Миколи Сергійовича на тему “Морфогенез інфільтративного протокового раку молочної залози в умовах забруднення довкілля солями важких металів”, яка подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія є закінченим, виконаним самостійно науковим трудом, завершеною кваліфікаційною науковою працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані

результати, наведене теоретичне узагальнення й нове вирішення наукової задачі, а саме покращення діагностики раку молочної залози шляхом встановлення особливостей морфогенезу інфільтративного протокового раку молочної залози в умовах підвищеного надходження солей важких металів до організму, що повністю відповідає пункту 11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженому постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р, а дисертант заслуговує присвоєння вченого ступеня кандидата медичних наук.

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

