

В І Д Г У К

офіційного опонента на дисертацію

Линдіна Миколи Сергійовича на тему: «Морфогенез інфільтративного протокового раку молочної залози в умовах забруднення довкілля солями важких металів», подану до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.03 Харківського національного медичного університету на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія

Актуальність теми дослідження. Рак молочної залози (РМЗ) у жінок в Україні в структурі онкозахворювань займає перше місце, і належне відмітити, що результати його лікування неможливо визнати задовільними. Успішність лікування даного захворювання залежить від ряду умов, серед яких найбільш важливим є своєчасність його діагностики, вибір адекватної в кожному конкретному випадку тактики лікування, правильна оцінка клініко-біологічної поведінки пухлини та ін.

РМЗ поліетіологічне захворювання, виникнення якого пов'язують з гормональними розладами, спадковою схильністю, факторами зовнішнього середовища, серед яких солі важких металів (СВМ) займають не останнє місце. Тому вивчення їх ролі в ініціюванні, розвитку і перебігу РМЗ має суттєве значення для профілактики, своєчасної діагностики, прогнозування, підвищення ефективності лікування хворих.

Відмічене визначає актуальність теми дисертації Линдіна М.С., присвяченої вивченню морфогенеза інфільтративного протокового раку молочної залози (ІПРМЗ) в умовах забруднення довкілля СВМ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно тематичного плану наукових досліджень Медичного інституту Сумського державного університету МОН України (СумДУ) і є частиною планової наукової теми кафедри патологічної анатомії №013U003313 «Морфогенез загальнозапальних процесів» та держбюджетної теми № 62.20.02-01.15/17.3Ф «Морфофункціональний моніторинг стану органів

і систем організму за умов порушення гомеостазу».

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

Дослідження виконано на достатній кількості матеріалу – 94 випадки ПРМЗ. Застосування комплексу методів клініко-морфологічного дослідження (гістологічні, імуногістохімічні, електронікроскопічні, молекулярно-генетичні, енергофотометричні, статистичні) дозволили автору досягти мети та рішення поставлених задач, отримати нові дані, маючі наукове та практичне значення.

Наукова новизна отриманих результатів. Наукова новизна полягає в тому, що автором встановлено вплив важких металів на розвиток та перебіг раку молочної залози.

Виявлено, що жінки, які проживають в «екологічно-забруднених» районах в два рази частіше хворіють на РМЗ і мають більшу кількість важких металів у пухлинній тканині та більш агресивний перебіг захворювання.

Використання комплексу сучасних методів (гістохімічних, імуногістохімічних, молекулярно-генетичних, електронікроскопічних, енергофотометричних) дозволило встановити зв'язок між підвищенням кількості важких металів у неопластичній тканині молочної залози та підвищенням рівня патологічної біомінералізації та імуної запальної інфільтрації, експресією прогностично несприятливих рецепторів раковими клітинами, патологічним метилюванням ДНК та прогресуючим зростанням його фрагментації, що негативно відображається на перебігу захворювання.

Получені результати доповнили дані про патогенетичні ланки негативного впливу важких металів на канцерогенез у молочної залозі

Практична значущість отриманих результатів. В результаті проведеного комплексного дослідження встановлено високий ризик розвитку та більш агресивний перебіг РМЗ у жінок, які проживають в «екологічно-забруднених» районах.

Визначені автором морфологічні та молекулярно-біологічні критерії несприятливого прогнозу дозволять застосувати їх у клінічній практиці для прогнозування перебігу захворювання та диференційного підходу до лікування хворих на РМЗ в умовах мікроелементозу.

Структура та обсяг роботи.

Дисертація та автореферат побудовані за прийнятим планом згідно до вимог ДАК щодо кандидатських дисертацій. Робота викладена українською мовою на 150 сторінках машинописного тексту.

Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, розділу «Матеріал та методи дослідження», розділу власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел (373) з яких 46 - кирилицею та 327 – латинцею). Розділи дисертації ілюстровані 50 малюнками та 19 таблицями. Дисертація написана літературною українською мовою, викладена чітко, послідовно і обґрунтовано.

У *вступі* доведено актуальність роботи, чітко сформульовано мету та завдання дослідження, переконливо висвітлено наукову новизну отриманих результатів.

Розділ 1 (огляд літератури) містить 3 підрозділа і охоплює найбільш вагомі джерела вітчизняних та зарубіжних авторів із цієї проблеми, і що особливо важливо, більшість джерел за останні п'ять років. Автором виявлені протиріччя та не зв'язовані питання щодо впливу СВМ на канцерогенез в молочній залозі, які дали змогу обґрунтувати необхідність дослідження. З розділа видно широку ерудицію та поглиблене ставлення автора до досліджуваної проблеми, вказує на спроможність автора згрупувати, проаналізувати велику кількість існуючих даних, відокремити незв'язовані питання для подальших власних досліджень.

Розділ 2 (матеріали та методи). В цьому розділі дана достатня характеристика вивченого матеріалу та методів дослідження. Використаний широкий спектр найсучасних методів (гістохімічних, імуногістохімічних, молекулярно-генетичних, електронмікроскопічних, енергофотометричних), на

підставі яких проводився аналіз, цілком відповідає завданням дисертаційної роботи.

Статистичну обробку отриманих даних проведено за допомогою різних параметричних і непараметричних критеріїв, що надало змогу дисертанту об'єктивно оцінити отримані результати.

Основна частина роботи викладена у розділі «Результати власних досліджень», який містить 5 підрозділів

В першому підрозділі (3.1) автор надає результати аналізу захворюваності на РМЗ у Сумській області за 2004-2014 р.р. та їх клініко-морфологічну характеристику, з яких свідчить про зростання та вдвічу більшу частоту захворюваності на РМЗ в «екологічно-забруднених» районах, а також більш агресивний їх перебіг.

Результати гістологічного дослідження (підрозділ 3.2) ІПРМЗ свідчать про те, що в «екологічно-забруднених» районах переважали пухлини з низьким ступенем диферецировки, з підвищеним рівнем патологічної біомінералізації та імуної запальної інфільтрації.

В підрозділі 3.3 представлені результати енергофотометричного дослідження елементного складу тканини ІПРМЗ, які виявили зростання вмісту іонів важких металів на 22,4% в пухлинній тканині у жінок, які проживали в «екологічно-забруднених» районах. Виявлено також накопичення важких металів в більшій кількості в паренхимі пухлин порівняно зі стромою.

В підрозділі ІГХ (3.4) досліджень наведені дані щодо впливу СВМ на фенотип пухлини. Автором виявлено позитивний корелятивний зв'язок між накопиченням важких металів у тканини ІПРМЗ та експресією прогностично-несприятливих рецепторів пухлинної тканини (p53, Ki 67, HER2/new, MGMT, MMP1, VEGF, OPN, hsp) та негативний кореляційний зв'язок з прогностично-сприятливих рецепторів пухлинної тканини (ER, PR, E-кадгерин).

В підрозділі (3.5), присвяченому молекулярно-генетичному дослідженню, представлені дані щодо впливу підвищеного накопичення СВМ та дестабілізацію генетичного матеріалу пухлинних клітин молочної залози, яке

проявляється патологічним метилуванням ДНК, прогресуючим зростанням його фрагментації.

Роботу документовано великою кількістю високоякісних мікрофотографій, змістовних таблиць, графіків і гістограм, які підтверджують вірогідність отриманих результатів.

Кожний підрозділ власних довіджень завершується відповідним «резюме», в яких стисло і дуже вдало підсумовано отримані результати, порівняно з даними літератури.

У цілому результати кожного підрозділу власних довіджень містять наукову новизну та мають практичне значення.

Власні дослідження завершуються розділом «Аналіз і узагальнення результатів власних досліджень». Узагальнюючи отримані результати, автор підтверджує, що відкладання іонів СВМ у ткани МЗ при підвищеному їх надходженні до організму жінок може слугувати додатковим «кофактором» розвитку неопластичного процесу.

СВМ стимулюючи проліферативну активність клітин, їх дедиференціювання, міграційну спроможність, дестабілізацію генетичного матеріалу, змінюють якісні характеристики пухлинної тканини, її фенотипічні особливості, пригнічують експресію або безпосередньо, або опосередковано, прогностично-сприятливих рецепторів в тканині ППМЗ, що призводить до прогресування злоякісного процесу.

Висновки дисертації та **практичні рекомендації** цілком ґрунтуються на викладеному фактичному матеріалі та відображають новизну і науково-практичну цінність отриманих результатів.

Проведені дослідження в значній мірі дозволять підвищити ефективність діагностики та лікування хворих на рак молочної залози в умовах забруднення довкілля солями важких металів.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях та авторефераті. За матеріалами дисертації опубліковано 16 наукових праць, зокрема у 6 статтях, з яких 4 представлені у наукових фахових виданнях

України, у тому числі 2 - у закордонних журналах, які індексуються наукометричною базою Scopus, 10 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій, з'їздів, конгресів, 5 наукових робіт опубліковано одноосібно.

Зміст автореферату відображає зміст дисертації. Висновки автореферату відповідають таким у дисертації.

Зауваження та запитання, що виникли під час перегляду дисертації та автореферату. Принципових зауважень до дисертації щодо її суті та за формою немає. При рецензуванні роботи виникло запитання, яке не зачіпає основних її положень:

1. В роботі вивчалась дія комплексу СВМ. Які, на Вашу думку, метали мають більш виражену дію і на яку морфологічну ознаку пухлини молочної залози вони найбільш впливають, оскільки більшість з них є есенційними?

Відповідність дисертації встановленим вимогам. На підставі вище вказаного вважаю, що дисертаційна робота Линдіна Миколи Сергійовича на тему: «Морфогенез інфільтративного протокового раку молочної залози в умовах забруднення довкілля солями важких металів», є самостійним науковим дослідженням, містить нові науково обґрунтовані результати, які в сукупності вирішують актуальну медичну проблему підвищення ефективності діагностики. Дисертація за актуальністю, методичним рівнем виконання дослідження, обсягом матеріалу, науковою новизною отриманих результатів, ступенем обґрунтованості основних положень, висновків, сформульованих у дисертації, повнотою їх викладу в опублікованих роботах, повністю відповідає пункту 11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р., а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.03.02 – патологічна анатомія.

Офіційний опонент

завідувач кафедри патологічної анатомії

Харківської медичної академії

післядипломної освіти

доктор медичних наук, професор

пис

засвідч

Вчений секретар

І. Яковцова

