

ВІДГУК

Офіційного опонента – доктора медичних наук, професора, академіка НАН України, радника при дирекції ІПКІК НАНУ, Заслуженого діяча науки і техніки України **Гольцева Анатолія Миколайовича на дисертаційну роботу Айкяна Артема Завеновича «Роль M1 і M2 фенотипів макрофагів у імунопатогенезі аденокарциноми молочної залози при наявності або відсутності метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах», подану у спеціалізовану вчену раду Д 64.051.33 Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.08 – імунологія та алергологія.**

Актуальність обраної теми дисертації. Дисертаційна робота Айкяна А.З, на тему: «Роль M1 і M2 фенотипів макрофагів у імунопатогенезі аденокарциноми молочної залози при наявності або відсутності метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах» присвячена вирішенню важливого наукового завдання медичної галузі. Рак молочної залози займає провідне місце в структурі онкологічної захворюваності жіночого населення більшості економічно розвинутих країн світу. Це обумовлює актуальність і важливість пошуку та розробки нових методів діагностики та протипухлинного лікування. Через велике поширення у світі і перше місце в структурі злоякісних новоутворень у жінок, проблема раку молочної залози є однією з найактуальніших у сучасній онкології.

Вивчення імунопатогенезу та лікування онкопатології займає чільне місце серед наукових досліджень останніх років. Відомо, що окрім безпосередньо ракових клітин, важливим є склад мікросередовища пухлини, в якому інфільтруючі імунні клітини можуть чинити, як онкогенну, так і протилежну їй дію.

Щільність та розташування імунних клітин всередині пухлини відіграє особливу роль у розвитку пухлини, а також дає можливість визначити прогноз перебігу захворювання. Макрофаги відіграють важливу роль у реалізації багатьох клітинних функцій, включаючи підтримку гомеостазу та вплив на розвиток клітин. Зокрема, відомо, що в мікрооточенні пухлини більшість таких клітин демонструють M2-фенотип, сприяючи процесам росту та метастазування через різні механізми. Встановлено, що наявність макрофагів,

пов'язаних із пухлинним ростом, корелює з несприятливими показниками клінічного прогнозу у пацієнтів з різними типами онкологічних захворювань. Однак донині залишаються недостатньо вивченими безпосередні механізми пригнічення протипухлинного імунітету в мікрооточенні пухлин, а також чинники, які визначають вектор диференціації фенотипу макрофагів.

Сучасним і важливим методом онкопроцесу є імуногістохімічна діагностика. При раку молочної залози практичне значення має визначення естрогенових рецепторів, прогестеронових рецепторів, аналогів рецепторів до факторів росту, мутації генів-супресорів p53, BRCA-1, BRCA-2 та інші. Метод дозволяє прогнозувати перебіг захворювання і обґрунтувати доцільність застосування гормонотерапії, хіміотерапії і додаткового протипухлинного лікування. Адекватна оцінка ступеня поширеності пухлинного процесу, прогнозу перебігу захворювання є одним із шляхів підвищення ефективності лікування раку молочної залози.

Враховуючи вищезазначене, дослідження, що проведене автором -з метою удосконалення вивчення особливостей поляризації макрофагів в залежності від молекулярно-біологічного типу пухлини, а також наявності чи відсутності лімфатичного метастазування, має важливе наукове значення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи Української медичної стоматологічної академії «Комплексне дослідження патогенетичної ролі субпопуляцій M1 та M2 макрофагів в розвитку хронічного обструктивного захворювання легень для розробки та обґрунтування персоналізованої терапії з врахуванням маси тіла» (№ державної реєстрації 0117U005252).

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Використання сучасних методів досліджень, достатня кількість експериментальних даних, їх статистична обробка та порівняння із даними інших дослідників дозволило Айкяну А.З в

дисертаційній роботі обґрунтувати і узагальнити наукові положення, висновки та практичні рекомендації.

Наукова новизна роботи, безсумнівно, полягає в тому, що автор проаналізував роль взаємозв'язку різних видів пухлин молочної залози із фенотипічними особливостями макрофагів. При виконанні роботи дисертантом використано сучасні і адекватні з точки зору вирішення поставлених завдань методи досліджень, які ґрунтувались на засадах консенсусу з медичної біоетики та принципах доказової медицини.

За допомогою методу імуногістохімії визначалися 0368+ ПАМ та 03163+ ПАМ у зразках різних видів раку молочної залози з метастазами та без, для аналізу характеристик морфологічних фенотипових еквівалентів М1- та М2-поляризованих макрофагів.

Дисертант детально проаналізував особисті результати експериментів, провів їх критичне порівняння із даними інших дослідників, чітко і логічно сформулював наукові положення та висновки.

Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях. Результати досліджень, основні наукові положення, висновки і практичні рекомендації, що висвітлюють основні аспекти кандидатської дисертації Айкяна А.З. оприлюднено і обговорено на науково-практичних конференціях. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 5 праць: 4 - у вітчизняних наукових фахових виданнях, 1 - стаття у журналі, що включений до наукометричної бази даних Scopus

Вказане вище, дозволяє визначити, що опубліковані праці автора повною мірою розкривають основні наукові положення, висновки і рекомендації дисертаційної роботи.

Структура, зміст і завершеність дисертаційної роботи. Дисертаційна робота Айкяна А.З. викладена українською мовою на 177 сторінках комп'ютерного тексту, з них 137 сторінок – основного тексту. Робота містить

анотації, вступ, зміст, перелік скорочень, аналітичний огляд літератури, опис матеріалів і методів досліджень, розділ з 6 підрозділів результатів власних досліджень, розділ аналізу та узагальнення, висновки, список використаних джерел літератури, додатки. Дисертаційна робота ілюстрована **34** рисунками і **15** таблицями.

У вступі лаконічно і переконливо обґрунтовано актуальність для медичної галузі вирішення задачі визначення ролі M1 і M2 фенотипів пухлино-асоційованих макрофагів в імунопатогенезі та метастазуванні у регіонарні лімфатичні вузли, відповідно до молекулярно-біологічних типів аденокарциноми молочної залози та для уточнення прогнозу. Висвітлено зв'язок роботи з науковими програмами, сформульовано мету, визначено завдання дослідження для її досягнення, окреслено об'єкт та предмет дослідження, розкрито наукову новизну, теоретичне та практичне значення отриманих результатів, наведено дані щодо апробації і опублікування останніх, а також відомості про обсяг та структуру дисертації.

Розділ 1 «Сучасні погляди на внесок пухлино-асоційованих макрофагів в онкогенез раку молочної залози», який є оглядом літератури, складається із 5 підрозділів. В яких досить докладно описано сучасні погляди на розвиток онкопатології, її імунопатогенез, сучасні методи дослідження, що використовуються в онкоімунології та особливості клітинного та рецепторного поля в пухлинах молочної залози та їх мікрооточенні.

Розділ 2 «Матеріали та методи» складається із 6 підрозділів. Методологія та методика дослідження ґрунтувались на засадах консенсусу з медичної біоетики та принципах доказової медицини. Використовувались сучасні методи дослідження. Повнота викладення автором методів досліджень є цілком достатньою для оцінки їх сучасності, обґрунтованості вибору цих методів з точки зору виконання поставлених завдань, забезпечення якості проведення експериментів та можливості їх відтворення.

Розділ 3 «Результати власних досліджень» складається із 6 підрозділів та містить важливі з науково прикладної точки зору дані отримані дисертантом по

аналізу власних результатів досліджень.

Розділ 4. «Аналіз та узагальнення результатів дослідження». Здобувач надає аргументоване наукове пояснення отриманим даним експериментів у тих випадках, коли при зазначеному порівнянні виявлено суттєві відмінності. Простежується обґрунтованість і логічність при узагальненні дисертантом результатів роботи, формулюванні наукових положень, висновків і практичних рекомендацій. За результатами аналізу та узагальнення даних своїх досліджень, автор формулює основне положення (висновки, рекомендації) дисертаційної роботи щодо ролі M1 і M2 фенотипів пухлино- асоційованих макрофагів в імунопатогенезі та метастазуванні у регіонарні лімфатичні вузли, відповідно до молекулярно-біологічних типів аденокарциноми молочної залози.

Висновки включають стисле формулювання здобувачем наукових узагальнень, які в сукупності повною мірою відображають отримані результати. Висновки сформульовані чітко і зрозуміло, їх послідовність та зміст логічно відображає завершеність дисертаційної роботи.

Дискусійні положення та зауваження щодо змісту дисертації. Загалом позитивно оцінюючи дисертаційну роботу Айкяна Артема Завеновича, варто запропонувати дисертанту такі дискусійні питання та зауваження:

Зауваження. Для більш точної та інформативної ідентифікації імунофенотипів макрофагів на сучасному етапі доцільно використовувати декілька кластерів диференціації додатково до CD68 та CD163, наприклад CD 206.

Дискусійні питання:

1. В чому полягає прогностичне значення субпопуляцій CD68+ та CD163+ макрофагів, а саме п'яти річна виживаність та без рецидивний період пр. аденокарциноми молочної залози?

2. Розкрийте сучасні уявлення про роль макрофагального мікрооточення в імунопатогенезі аденокарциноми молочної залози.

Дискусійний характер запитань стосується тільки трактування автором окремих результатів, але це не зменшує високої оцінки проведеного дослідження в цілому.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Айкяна Артема Завеновича на тему «Роль M1 і M2 фенотипів макрофагів у імунопатогенезі аденокарциноми молочної залози при наявності або відсутності метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах», представлена до захисту в спеціалізовану вчену раду Д 64.051.33 Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук є самостійною завершеною науково-дослідною працею та містить наукові положення та науково обґрунтовані результати.

Дисертаційна робота Айкяна А.З. за актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, теоретичною та практичною цінністю відповідає вимогам п.11-13 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року №567 (зі змінами) щодо кандидатських дисертацій, а її автор – Айкян А.З. заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.08 – імунологія та алергологія.

Офіційний опонент - доктор медичних наук, професор

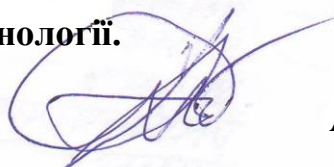
Академік НАН України. Інститут проблем

кріобіології і кріомедицини Національної

академії наук України, радник при дирекції,

завідувач відділу кріопатофізіології і імунології.

Гольцев Анатолія Миколайовича



А.М. Гольцев

