

# Облікова картка дисертації

## I. Загальні відомості

**Державний обліковий номер:** 0823U101585

**Особливі позначки:** відкрита

**Дата реєстрації:** 04-12-2023

**Статус:** Запланована

**Реквізити наказу МОН / наказу закладу:**



## II. Відомості про здобувача

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Дудаш Андрій Петрович

2. Andrii P. Dudash

**Кваліфікація:** аспірант, 222

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0002-7934-8995

**Вид дисертації:** доктор філософії

**Аспірантура/Докторантура:** так

**Шифр наукової спеціальності:** 222

**Назва наукової спеціальності:** Медицина

**Галузь / галузі знань:** охорона здоров'я

**Освітньо-наукова програма зі спеціальності:** Медицина

**Дата захисту:** 20-12-2023

**Спеціальність за освітою:** Лікувальна справа

**Місце роботи здобувача:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**Код за ЄДРПОУ:** 02010793

**Місцезнаходження:** вул. Пекарська, буд. 69, Львів, 79010, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України

**Ідентифікатор ROR:**

### **III. Відомості про організацію, де відбувся захист**

**Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради):** ДФ 35.600.080 (ID2777)

**Повне найменування юридичної особи:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**Код за ЄДРПОУ:** 02010793

**Місцезнаходження:** вул. Пекарська, буд. 69, Львів, 79010, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України

**Ідентифікатор ROR:**

### **IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію**

**Повне найменування юридичної особи:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**Код за ЄДРПОУ:** 02010793

**Місцезнаходження:** вул. Пекарська, буд. 69, Львів, 79010, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України

**Ідентифікатор ROR:**

### **V. Відомості про дисертацію**

**Мова дисертації:** Українська

**Коди тематичних рубрик:** 76.29.49.07, 76.03.49

**Тема дисертації:**

1. Інфільтративний протоковий рак грудної залози: клініко- морфологічні та імуногістохімічні особливості різних молекулярних підтипів і прогнозування перебігу.
2. Infiltrative ductal breast cancer: clinical, morphological and immunohistochemical features of different molecular subtypes and prognosis.

**Реферат:**

1. Дисертація присвячена визначенню клініко-морфологічних, ультраструктурних та імуногістохімічних особливостей молекулярних підтипів інфільтративного протокового раку грудної для встановлення їх зв'язку з відомими прогностичними чинниками перебігу захворювання. Рак грудної залози (РГЗ) є одним з найчастіше діагностованих онкологічних захворювань та основною причиною смерті від раку серед жінок у всьому світі, визначається як група захворювань з варіабельною морфологією, молекулярними особливостями, поведінкою та відповіддю на терапію. Зі збільшенням можливостей лікування в епоху прецизійної медицини традиційні клініко-патологічні прогностичні змінні і встановлені молекулярні

прогностичні маркери здаються недостатніми для відображення такого ступеня гетерогенності. Необхідні додаткові молекулярні маркери для персоналізованого підходу до терапії, а для вдосконалення лікування раку необхідні прогностичні біомаркери. У зв'язку з цим, на головне місце в прогнозуванні виживаності виходить молекулярна морфопатологія. Відмінності в експресії таких маркерів, як епітеліальний кадгерин (E- кадгерин), що відіграє важливу роль у процесі клітинної адгезії, є потужним супресором інвазії та метастазування, циклооксигеназа-2 (COX-2) і її важлива роль у пухлинній трансформації, проліферації клітин і неоваскуляризації, розподіл інфільтруючих пухлину лімфоцитів, щільність та інтенсивність їх експресії, зможуть пояснити, чому порівнювані за поширеністю і гістологічною структурою пухлини відрізняються за перебігом захворювання. Вирішення поставленої мети було досягнуто завдяки застосуванню сучасних методів дослідження інфільтративного протокового РГЗ: гістологічних, імуногістохімічних, електронно-мікроскопічних, морфометричних і статистичної обробки цифрових даних. Наукова новизна отриманих результатів. Вперше показано, що інфільтративна протокова карцинома грудної залози демонструє гетерогенність морфологічної будови та ультраструктури інвазивного компонента залежно від молекулярно підтипу. Показано, що люмінальні раки грудної залози різноманітні за морфологічною будовою інвазивного компонента, а достовірне переважання морфологічних структур одного типу визначено в потрійному негативному раку грудної залози в 1,9 разу порівняно з Her-2/neu+, у 5 разів – порівняно з люмінальним А підтипом, в 4,4 разу – порівняно з люмінальним В підтипом ( $p < 0,05$ ). Отримано додаткові дані про ультраструктуру клітинної поверхні інфільтративного протокового раку грудної залози. Встановлено, що зменшення або відсутність асиметричних мікроворсинок на клітинній поверхні діагностувалося при ступенях злоякісності G2 і G3. Визначено рівні експресії E-кадгерину, COX-2, CD31, лімфоїдної запальної інфільтрації в молекулярних підтипах інфільтративного протокового раку грудної залози і їх зв'язок з відомими прогностичними чинниками. Уточнено наукові дані про морфологію мікросудин в інвазивному компоненті потрійного негативного і Her2/neu+ молекулярних підтипів – наявність множинних атипичних дилатованих капілярів і структур з частковою ендотеліальною вистилкою в інтратуморальній стромі. Вперше встановлено особливості лімфоїдного мікрооточення та оцінено розподіл інфільтруючих пухлину Т- і В-лімфоцитів та NK-клітин в різних молекулярних підтипах, свідченням чого є достовірне переважання щільності Т- і В-лімфоцитів внутрішньопухлинно і біля інвазивного краю в нелюмінальних підтипах в порівнянні з люмінальними А і В; щільність внутрішньопухлинних Т- лімфоцитів була найвищою в потрійному негативному раку і значно достовірно переважала за щільність в люмінальному підтипі А ( $p < 0,01$ ). Досліджено кореляційні та поєднані взаємозв'язки між експресією маркерів, що характеризують інвазивні властивості пухлини, і відомими прогностичними чинниками перебігу захворювання. Вперше на моделі прогнозування рівнів пухлино-інфільтруючих лімфоцитів встановлений вплив незалежних клініко-патогістологічних факторних ознак на рівень лімфоцитів (внутрішньопухлинних та на інвазивному краї) в люмінальних і нелюмінальних карциномах грудної залози.

2. Breast cancer (BC) is one of the most frequently diagnosed oncological diseases and the leading cause of cancer death among women worldwide. It is defined as a group of diseases with variable morphology, molecular features, behavior, and response to therapy. With the increasing possibilities of treatment in the era of precision medicine, traditional clinicopathological prognostic variables and established molecular prognostic markers seem insufficient to reflect such a degree of heterogeneity. Additional molecular markers are needed for a personalized approach to therapy, and prognostic biomarkers are necessary to improve cancer treatment. Therefore, molecular morphopathology takes a prominent place in tumor prognosis. Differences in the expression of markers such as epithelial cadherin (E- cadherin), which plays an important role in the process of cell adhesion, is a powerful suppressor of invasion and metastasis, cyclooxygenase-2 (COX-2) and its important role in tumor transformation, cell proliferation and neovascularization, distribution of infiltrating tumor lymphocytes, density and intensity of their expression, may explain why tumors that are comparable in prevalence and histological structure differ in the course of the disease. Thus, establishing of clinical-morphological, ultrastructural and immunohistochemical features of molecular subtypes of invasive ductal carcinoma and the study of their connection with known prognostic factors will help to determine the course of the disease and will become the basis for personalized

treatment to prevent the development of recurrence and metastases in patients with invasive ductal carcinoma. The goal was achieved by using a complex of modern research methods of invasive ductal breast carcinoma: histological, immunohistochemical, electron microscopic, morphometric, and statistical processing of digital data. Scientific novelty of the obtained results. For the first time, it has been shown that infiltrative ductal carcinoma of the breast demonstrates heterogeneity in the morphological structure and ultrastructure of the invasive component depending on the molecular subtype. It has been shown that luminal breast cancers are diverse in terms of the morphological structure of the invasive component, and a significant predominance of one type of the morphological structures has been determined in triple-negative breast cancer by 1.9 times compared to Her-2/neu+ subtype, by 5 times compared to luminal A subtype, and by 4.4 times compared to luminal B subtype ( $p < 0.05$ ). Scientific data on the ultrastructure of the cell surface of infiltrative ductal breast cancer have been supplemented. It has been established that a decrease or absence of asymmetric microvilli on the cell surface was diagnosed at degrees of malignancy G2 and G3. Expression levels of E-cadherin, COX-2, CD31, lymphoid inflammatory infiltration in molecular subtypes of infiltrative ductal breast cancer and their relationship with known prognostic factors were determined. Scientific data on the morphological features of microvessels in the invasive component have been refined, confirming the presence of multiple atypical dilated capillaries and structures with partial endothelial lining in the intratumoral stroma in triple-negative and Her2/neu+ molecular subtypes. For the first time, the features of the lymphoid microenvironment were established and the distribution of tumor-infiltrating T- and B-lymphocytes and NK- cells in different molecular subtypes was evaluated, as evidenced by the significant predominance of the density of T- and B-lymphocytes intratumorally and near the invasive edge in non-luminal subtypes compared to luminal A and B; the density of intratumoral T-lymphocytes was the highest in triple-negative cancer and was significantly greater than the density in luminal subtype A ( $p < 0.01$ ). Correlative and combined relationships between the expression of markers characterizing the invasive properties of the tumor and known prognostic factors of the course of the disease were studied. For the first time, the influence of independent clinical and pathohistological factors on the level of lymphocytes (intratumoral and at the invasive edge) in luminal and non-luminal carcinomas of the breast was established on the model for predicting the levels of tumor-infiltrating lymphocytes.

### **Державний реєстраційний номер ДіР:**

**Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки:** Науки про життя, нові технології профілактики та лікування найпоширеніших захворювань

**Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності:** Не застосовується

**Підсумки дослідження:** Нове вирішення актуального наукового завдання

### **Публікації:**

- Волос ЛІ, Дудаш АП. Особливості лімфоїдного мікрооточення в інвазивному протоковому раку грудної залози. Український журнал медицини, біології та спорту. 2021;6 (6):44-56. DOI: 10.26693/jmbs06.06.044 Доступно: <https://jmbs.com.ua/pdf/6/6/jmbs0-2021-6-6-044.pdf>
- Волос ЛІ, Дацюк ЮР, Дудаш АП. Скануюча електронна мікроскопія інвазивного протокового раку грудної залози=Volos L, Datsyuk Y, Dudash A. Scanning electron microscopy of invasive ductal breast cancer. Acta Medica Leopoliensia=Львівський медичний часопис. 2021;27(3-4):9-25. DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2021.3-4.009> Доступно: <https://amljournal.com/index.php/journal/article/view/225/188>
- Волос ЛІ, Дудаш АП. Особливості експресії COX-2 в різних молекулярних підтипах інвазивного протокового раку грудної залози. Український журнал медицини, біології та спорту. 2022;7(1):68-78. DOI: 10.26693/jmbs07.01.068 Доступно: <https://jmbs.com.ua/pdf/7/1/jmbs0-2022-7-1-068.pdf>
- Volos LI, Dudash AP. Features of E-cadherin expression in the triple negative and luminal "A" phenotypes of invasive ductal breast cancer. Azerbaijan Medical Journal.2022;(3):125-132. DOI: 10.34921/amj.2022.3.020

- Volos L, Dudash A. Clinical and morphological features of luminal a subtype of invasive ductal breast cancer. *Periodyk Naukowy Akademii Polonijnej=Scientific Journal of Polonia University*. 2020; 43(6): 293–306. DOI: <https://doi.org/10.23856/4338> Available from: <http://pnap.ap.edu.pl/index.php/pnap/article/view/648/616>
- Volos LI, Dudash AP. Invasive ductal breast carcinoma: morphological features of molecular subtypes. In: *The modern stage of the development of medical education in Ukraine and EU countries : collective monograph / Medical University of Lublin*. Riga : Baltija Publishing; 2021. P.50–66. DOI: <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-090-2-3> Available from: <http://baltijapublishing.lv/omp/index.php/bp/catalog/view/158/4694/9862-1>
- Volos LI, Dudash AP. Tumor-infiltrating lymphocytes in nonluminal invasive ductal breast carcinoma. *Azerbaijan Medical Journal*. 2022;(1): 131–137. DOI: 10.34921/amj.2022.1.021
- Volos L, Dudash A. Morphological features of tumor angiogenesis in invasive ductal breast cancer. *Periodyk Naukowy Akademii Polonijnej= Scientific Journal of Polonia University*. 2022;50(1):269–280. DOI: <https://doi.org/10.23856/5032> Available from: <http://pnap.ap.edu.pl/index.php/pnap/article/view/858/819>
- Волос ЛІ, Дудаш АП. Особливості експресії молекул клітинної адгезії E-кадгерину в різних молекулярних підтипах інвазивного протокового раку грудної залози. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2022;7(3):52–64. DOI: <https://doi.org/10.26693/jmbs07.03.052> Доступно: <https://jmbs.com.ua/pdf/7/3/jmbs0-2022-7-3-052.pdf>

**Наукова (науково-технічна) продукція:**

**Соціально-економічна спрямованість:**

**Охоронні документи на ОПВ:**

**Впровадження результатів дисертації:** Впроваджено

**Зв'язок з науковими темами:** 0118U000100; 0118U000100

## **VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Волос Лілія Іванівна

2. Liliya I. Volos

**Кваліфікація:** д.мед.н., професор, 14.03.02

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**Код за ЄДРПОУ:** 02010793

**Місцезнаходження:** вул. Пекарська, буд. 69, Львів, 79010, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України

**Ідентифікатор ROR:**

## VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

### Офіційні опоненти

#### Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Гаргін Віталій Віталійович
2. Vitalii V. Harhin

**Кваліфікація:** д.мед.н., професор, 14.03.02

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0001-8194-4019

#### Додаткова інформація:

**Повне найменування юридичної особи:** Харківський національний медичний університет

**Код за ЄДРПОУ:** 01896866

**Місцезнаходження:** Проспект Науки, буд. 4, Харків, Харківський р-н., 61022, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України

**Ідентифікатор ROR:**

#### Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Бондар Олександр Вадимович
2. Oleksandr V. Bondar

**Кваліфікація:** д. мед. н., професор, 14.01.07

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0001-8746-1878

#### Додаткова інформація:

**Повне найменування юридичної особи:** Одеський національний медичний університет

**Код за ЄДРПОУ:** 02010801

**Місцезнаходження:** Валіховський провулок, буд. 2, Одеса, 65082, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України

**Ідентифікатор ROR:**

### Рецензенти

#### Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Пальтов Євгеній Володимирович
2. Eugenii V. Paltov

**Кваліфікація:** к. мед. н., доцент, 14.03.01

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0002-2622-4753

#### Додаткова інформація:

**Повне найменування юридичної особи:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**Код за ЄДРПОУ:** 02010793

**Місцезнаходження:** вул. Пекарська, буд. 69, Львів, 79010, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України

**Ідентифікатор ROR:**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Челпанова Ілона Владиславівна

2. Ilona V. Chelpanova

**Кваліфікація:** к. мед. н., доц., 14.03.04

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0001-5215-814X

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**Код за ЄДРПОУ:** 02010793

**Місцезнаходження:** вул. Пекарська, буд. 69, Львів, 79010, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України

**Ідентифікатор ROR:**

## VIII. Заключні відомості

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові  
голови ради**

Володько Наталія Антонівна

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові  
головуючого на засіданні**

Чемерис Орест Мирославович

**Відповідальний за підготовку  
облікових документів**

Дудаш Андрій Петрович

**Реєстратор**

УкрІНТЕІ

**Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є  
відповідальним за реєстрацію наукової  
діяльності**



Юрченко Тетяна Анатоліївна