

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

**доктора медичних наук, професора Якимової Тамари Петрівни,
професора кафедри клінічної лабораторної діагностики
Харківської медичної академії післядипломної освіти
на дисертаційну роботу асистента кафедри патологічної анатомії
Вищого державного навчального закладу України «Буковинський
державний медичний університет» МОЗ України
Лазарука Олександра Володимировича
«Прогноз метастазів протокового раку грудної залози
за патоморфологічними характеристиками пухлини
та перитуморозних тканин», представлену до захисту
у спеціалізовану вчену раду Д 64.600.03 при Харківському
національному медичному університеті МОЗ України
на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук
за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія**

Актуальність обраної теми дисертації.

Рак грудної залози за частотою посідає основне місце у структурі онкологічної захворюваності у жінок в економічно розвинених країнах Європи, Австралії, Америки та в Україні (Федоренко З.П. та співавт., 2015; Li Y. et al., 2017; Fredholm H. et al., 2017).

Згідно з даними національного канцер-реєстру України за 2016 р., рак грудної залози у жінок становив 74,4 на 100 000 населення, а рівень смертності – 30,2 на 100 000 населення. Такі ж тенденції щодо рівня захворюваності на рак грудної залози притаманні більшості країн Європи та Америки. В Україні рівень захворюваності на рак грудної залози перевищує його частоту у США та Європейських країнах і лише близько 60 % хворих жінок живе без метастазів протягом 5 років, тоді як показник повного здоров'я у цієї категорії хворих у Європі становить 85 %, а у США – 90 % (Guan X., 2015). Особливістю раку грудної залози є значна гетерогенність структури та функції і здатність до метастазування на ранніх стадіях свого формування (Inwald E.C. et al., 2015). В останні десятиріччя серед гістологічних структур протоковий рак грудної залози складає 60–80 % випадків. Основною причиною смертності хворих від протокового раку грудної залози (ПРГЗ), як і при раках іншої локалізації є метастазування, тому прогноз перебігу раку необхідний для покращення діагностики пухлин і вибору тактики лікування хворих з високим ризиком виникнення метастазів. Зазвичай клініцисти онкологи при виборі способу лікування враховують досить важливі критерії прогнозу перебігу захворювання, такі як гістоструктура, ступінь диференціювання, проліферативна активність, стадія захворювання (Foulkes W.D., 2012; Shokouh T.Z. et al., 2016). У 1978–1985 роках у наукових працях була доведена значна роль стромальних

клітинних реакцій для прогнозу раку грудної залози (Якімова Т.П., 1985).

Але до цього часу ще не визначено багато факторів щодо гістогенезу, структури та функції, диференціальної діагностики ПРГЗ, його біологічних властивостей, які обумовлюють клінічний перебіг, реакцію на лікування, прогноз та його кінцевий вихід. На визначена ще роль мікрооточення та стромального компонента пухлин у прогресуванні ПРГЗ.

Широке використання імуногістохімічних методів діагностики в патоморфології відкрило значні можливості важливих молекулярних механізмів, які лежать в основі прогресії ПРГЗ.

Значна частота виникнення, велика смертність, незадовільні результати лікування ПРГЗ, патоморфоз протягом останніх десятиріч зі значним інвазивним потенціалом обумовлює актуальність визначення нових морфологічних критеріїв оптимізації діагностики, прогнозу та індивідуалізації методів лікування.

Зв'язок теми дисертаційної роботи з державними чи галузевими науковими програмами.

Дисертаційна робота Лазарука О.В. виконана відповідно до плану наукових досліджень кафедри онкології та радіології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» «Нові підходи до патогенезу, діагностики та лікування найпоширеніших злоякісних новоутворень у мешканців Чернівецької області» (№ державної реєстрації 0111U006498, термін виконання 2011–2015 рр.) та «Розробка нових методів діагностики та лікування найбільш поширених форм злоякісних новоутворень» (№ державної реєстрації 0116U002930, термін виконання 2016–2020 рр.).

Новизна дослідження та одержаних результатів.

У дисертаційній роботі за допомогою комплексного патогістологічного, гістохімічного, імуногістохімічного, морфометричного, статистичного та кластерного аналізів визначені клініко-патоморфологічні особливості локального та метастатичного протокового раку грудної залози.

Вперше встановлено, що у канцерогенезі та метастазуванні ПРГЗ домінуючу роль відіграють синхронні зміни паренхіматозного та стромального компоненту, а саме зміна структури і функції загальних білків, які у хворих без метастазів відрізняються від показників при метастатичному раку. Змінюється співвідношення між карбоксильними та аміногрупами з переважанням карбоксильних груп і на фоні ацидозу посилюються процеси обмінного протеолізу, зростає рівень антиапоптотичних білків bcl-2, p53, експресія віментину, металопротеїназ-2 та -9, фактора Віллебранда, ki-67. Для кожного з вивчених показників визначені пороги реєстрації підвищеного ризику метастазування ПРГЗ.

Вперше для прогнозування появи метастазів ПРГЗ вивчені морфологічні та імуногістохімічні показники стану пухлинної тканини та перитуморозної зони за величиною відносного ризику ранжовані на три категорії.

До першої категорії з високим відносним ризиком, який перевищує 6 одиниць, віднесені коефіцієнт R/V у пухлинних клітинах, коефіцієнт R/V у сполучнотканинних волокнах, паренхіматозно-стромальний коефіцієнт для вільних NH₂-груп білків та експресія віментину у пухлинних клітинах. До другої категорії з помірним відносним ризиком розвитку метастазів віднесені показники bcl-2, p53, металопротеїнази-2, які варіюють у межах від 6 до 3 одиниць. До третьої категорії зі слабким відносним ризиком розвитку метастазів віднесені показники металопротеїнази-9, ki-67 у пухлинних клітинах, фактору Віллебранда в ендотеліоцитах, які були менше, ніж 3 одиниці.

Вперше відповідно до кластерного аналізу в групі хворих без метастазів виділено два кластери та у кожному кластері встановлена вірогідність виникнення метастазів протягом перших трьох років після операції. Перший кластер характеризує групу помірного ризику метастазів – протягом першого та другого року 13,04 % з коливанням від 4,9 % до 26,3 %, протягом третього року 21,4 % до 50,3 % осіб, у середньому 34,8 %.

Серед жінок другого кластеру з високим ризиком метастазування в перший рік вони виявлялися у 47,37 %, на другий рік – у 42,1 %, а на третій рік – у 5,25 % з інтервалом коливань відповідно 24,5–71,1 %, 20,3–66,5 %, 0,1–26,0 %.

Теоретичне значення результатів дослідження.

Одержані результати дисертаційної роботи розкривають механізми канцерогенезу та метастазування ПРГЗ, а також післяопераційний прогноз виживаності пацієнтів. Дослідження експресії гістохімічних маркерів дають можливість зрозуміти молекулярні механізми розвитку ПРГЗ, які лежать в основі їх інвазивних властивостей і злоякісної прогресії.

Практичне значення результатів дослідження.

У дисертаційній роботі визначені гістологічні, гістохімічні, імуногістохімічні особливості ПРГЗ різного ступеня розповсюдження.

У роботі подальшого розвитку набули дані щодо імуногістохімічних та мікроскопічних характеристик локального та розповсюдженого ПРГЗ.

Отримані результати морфологічного та імуноморфологічного дослідження дозволяють покращити результати індивідуального прогнозу ПРГЗ для організації динамічного спостереження, коригування лікування хворих з різним ризиком появи метастазів. Ранжування показників за відносним ризиком метастазування дозволило запропонувати лікарям-патологоанатомам та клініцистам мінімальний спектр методів дослідження. Визначення модифікації загальних білків, обмеженого протеолізу та експресія віментину в

пухлинних клітинах – найбільш інформативні критерії.

У ході дослідження розроблено патент на корисну модель України № 121014 UA. Лазарук О.В., Давиденко І.С., Івашук О.І., Лазарук Т.Ю. Спосіб прогнозування метастазів протокового раку грудної залози (опубл. 27.11.17, Бюл. № 22).

Результати дисертаційного дослідження впроваджені у діагностичну роботу Комунального закладу Львівської обласної ради «Львівське обласне патологоанатомічне бюро»; Обласної комунальної медичної установи «Патологоанатомічне бюро» м. Чернівці; Обласної комунальної установи «Чернівецький обласний клінічний онкологічний диспансер»; Державного патологоанатомічного центру України, м. Хмельницький; у начальний процес кафедри патологічної анатомії з секційним курсом та судовою медициною Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського; кафедри патоморфології та судової медицини Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького; кафедри патологічної анатомії Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; кафедри патологічної анатомії Харківського національного медичного університету.

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

При виконанні дисертаційної роботи для дослідження мети та рішення поставлених задач здобувач обрав достатню кількість хворих на ПРГЗ із застосуванням адекватних інформативних сучасних патогістологічних, імуногістохімічних, комп'ютерноморфометричних, статистичних та кластерного методів дослідження, які дозволяють об'єктивно оцінити біологічні властивості пухлин та віддиференціювати їх.

Дисертантом Лазаруком О.В. було використано оптимальну кількість – 16 методик, 12 з яких – імуногістологічні, які дозволили автору послідовно вивчити закономірності біологічних особливостей пухлин, прогнозувати розвиток метастазів, що дало можливість клініцистам коригувати лікування таких хворих.

Дисертаційна робота виконана на достатній кількості архівного операційного матеріалу – всього обстежено 162 випадки, серед яких 65 хворих (40,12 %) не мали метастазів, а 97 (59,88 %) мали метастази в регіональні лімфовузли. Вік хворих коливався від 33 до 82 років, 70,37 % пухлин мали T₂ категорію, а 83,33 % пухлин були помірного ступеня диференціювання G₂, що свідчить про значну агресивність ПРГЗ.

За допомогою комп'ютерної системи цифрового аналізу зображень були визначені можливі морфометричні характеристики пухлинних клітин, таких як оптична щільність ядер та щільність клітин. Проведено кластерний аналіз та

визначені прогностичні критерії метастазування.

Для визначення імуногістохімічних диференційно-діагностичних особливостей ПРГЗ визначали експресію 10 пухлинних маркерів: віментину, металопротеїнази-2, металопротеїнази-9, Her2/нео, рецепторів прогестерону – PR та естрогенів – ER, bcl-2, p53, ki-67, фактора Віллебранда. Крім того, використовували гістохімічний метод дослідження загальних білків у пухлинних клітинах та сполучнотканинних волокнах при забарвленні «хромотопом 2В» – водним блакитним за Н.З. Сліпченко (1964) та метод Mikel Calvo (1957).

Для оцінки зміни гістохімічних показників використовували метод комп'ютерної мікроспектрофотометрії у спеціалізованій для гістологічних досліджень комп'ютерній програмі Image-J (1,48v, вільна ліцензія W. Rasband, National Institute of Health, USA, 2015). За допомогою цифрової фотокамери оптичні зображення з мікроскопа переводили в цифрові.

Достовірність результатів дослідження підтверджена достатньою кількістю непараметричних і параметричних статистичних методів.

Наукові положення, висновки і практичні рекомендації дисертаційної роботи є обґрунтованими і достовірним результатами клінічних, морфологічних, імуногістохімічних та статистичних досліджень.

Повнота викладу матеріалу дисертації в опублікованих працях і авторефераті.

Основні положення дисертації повністю викладені у 25 наукових працях, зокрема 7 статей, 1 з яких – у закордонному виданні медичного напрямку – Естонія, 6 – у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, 5 з яких у фахових періодичних виданнях, що індексуються в міжнародних наукометричних базах, 17 тез – у матеріалах всеукраїнських і закордонних науково-практичних конференцій та конгресів. Отримано 1 патент України на корисну модель. Опубліковані праці в повній мірі відображають зміст дисертаційної роботи.

Автореферат повністю відображає зміст дисертаційної роботи. У ньому лаконічно викладені матеріали дисертаційної роботи, її головні положення, висновки та практичні рекомендації.

Структура і зміст дисертації.

Дисертація написана державною мовою на 203 сторінках комп'ютерного друку і включає наступні розділи: вступ, огляд літератури, матеріали та методи дослідження, розділу власних досліджень, який складається з п'яти підрозділів, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел, додатків. Список використаних літературних джерел містить 211 наукових робіт, з яких 79 – кирилицею, 132 – латиницею. Робота ілюстрована 36 рисунками та 25 таблицями.

Вступ написано з обґрунтуванням актуальності дослідження з визначенням мети та основних завдань, вирішення яких спрямоване на досягнення основної цілі роботи. Представлено інформацію про наукову новизну, практичне значення отриманих результатів та їх апробацію, об'єкт, предмет та методи дослідження.

У чотирьох підрозділах огляду літератури проаналізовані епідеміологічні дані, особливості патогенезу, перебігу та метастазування раку грудної залози, важливі молекулярні аспекти розвитку цих пухлин та їх зв'язок з експресією імуногістохімічних маркерів, що формує розширене уявлення про стан проблеми патоморфологічної діагностики та прогнозування розвитку метастазів ПРГЗ.

Заслуговує на увагу розділ «Матеріали і методи дослідження», в якому автором обумовлено, докладно і послідовно описано використані методи гістологічного та імуногістологічного аналізу із зазначенням використаних шкал оцінки експресії маркерів та морфометричного аналізу. Детально представлена статистична обробка даних із поясненням необхідності використання того чи іншого методу.

Результати власних досліджень викладені у 3 розділі дисертації, який містить 5 підрозділів.

Перший підрозділ власних досліджень присвячений макроскопічній та гістологічній характеристиці ПРГЗ залежно від метастатичного процесу. Автором проаналізовано макро-мікроскопічні особливості, локалізація раку у грудній залозі, та стороною ураження і топографією у самій залозі. У 56 % випадків пухлина розташована у внутрішніх квадрантах та в центрі залози. Ретельно охарактеризовано мікроскопічні особливості ПРГЗ, поліморфізм, гіпертрофія ядер, атипія клітин, ядерно-цитоплазматичне співвідношення, наявність патологічних мітозів, ступінь диференціювання пухлин, характер росту, наявність вторинних змін, спонтанного патоморфозу та ін. Особливу увагу автор приділяє стромальному компоненту пухлин та перитуморозній зоні, клініко-патологоанатомічним параметрам.

Автором встановлено, що більшість пухлин має помірний ступінь диференціювання та розміри пухлин, які відповідають категорії T₂ (за категоріями pTMN). Незважаючи на переважну більшість пухлин з помірним ступенем злоякісності та другу стадію захворювання, у 59,88 % хворих виявлені метастази в регіонарні лімфатичні вузли, що свідчить про агресивний перебіг раку даної гістологічної структури. Встановлено також, що з 30 років до 60-літнього віку частота ПРГЗ кожного десятиліття подвоюється, кількість розповсюджених випадків також у 2 рази перевищує кількість локальних форм раку. Результати світлової мікроскопії супроводжуються оптимальною кількістю мікрофотографій з докладним описанням гістологічної будови різних

варіантів ПРГЗ. Проведені клініко-морфологічні дослідження підтвердили лише відносну ефективність використання для прогнозу перебігу ПРГЗ таких критеріїв, як стадія захворювання, ступінь диференціювання, локалізацію та топографію розташування пухлини в грудній залозі, але встановили агресивний характер його перебігу, що диктує необхідність пошуку більш інформативних критеріїв на молекулярному рівні, якими можуть бути імуногістохімічні дослідження.

У другому підрозділі власних досліджень дисертантом Лазаруком О.В. представлені гістохімічні дослідження ПРГЗ різного ступеня розповсюдження. Встановлено, що у пухлинах ПРГЗ найзначніші зміни відбуваються у структурі та функції загальних білків, як у клітинах пухлин, так і в їх стромі. У пухлинах змінюється співвідношення карбоксильних та гідроксильних груп порівняно з аміногрупами, про що свідчить коефіцієнт R/B «кислих» білків, які забаврюються в рожевий колір (Red), та «основних» білків, які забаврюються в блакитний колір (Blue) за методом Mikel Calvo (1957).

Дисертантом встановлено, що коефіцієнт R/B у групі метастатичного раку в епітеліальних клітинах паренхіми пухлин і в сполучнотканинних волокнах вірогідно перевищує величину його в групі локальних ПРГЗ як за кількістю хворих, так і за величиною самого коефіцієнту. Виявлено, що вплив обмеженого протеолізу білків у першу чергу поширюється на строму пухлин, а далі на всі структури пухлини. Цей факт дає підставу вважати, що в процесі канцерогенезу та метастазування паренхіма пухлин ремодельюється залежно від структурних і функціональних змін пухлинного ложа, сполучної тканини органа, що є підтвердженням теорії пухлинного поля Willis (1968). Накопичення «кислих» білків у тканинах спричиняє виникнення ацидозу, альтерації паренхіми та строми пухлин, порушенню бар'єрних властивостей строми та метастазуванню.

У третьому підрозділі результатів морфологічних досліджень визначені імуногістохімічні особливості ПРГЗ і встановлено, що в ПРГЗ виявляється віментин, критерій епітеліально-мезенхімальної трансформації, що сприяє агресивному перебігу захворювання та метастазуванню. У пухлинах, які прометастазували, віментин у 91,75 % хворих перевищує діагностичний критерій прогнозу метастазів, який дорівнює 0,529 відносних одиниць оптичної густини, тоді як з пухлин, які не метастазували, цей діагностичний критерій перевищено у 21,54 %.

Аналіз специфічних білків показав, що експресія антиапоптозного білка bcl-2 у групі з метастазами, вища за поріг реєстрації, виявлена у 93,81 % випадків, що у 1,96 раза більше, ніж у групі хворих без регіонарних метастазів. У групі хворих на ПРГЗ без метастазів кількість хворих з перевищеним критерієм метастазування хоча майже у 2 рази менша, але ж висока – 47,69 %.

Слід зазначити, що білок bcl-2 має більш високі кореляційні зв'язки з показниками стану загальних білків, ніж антиапоптозний білок p53.

У хворих з розповсюдженим ПРГЗ кількість випадків, де показник p53 вище порогу його реєстрації становить 87,62 %, а в групі пацієнток без метастазів – 30,76 %, що у 2,9 раза менше.

Майже для всіх вибраних імуногістохімічних критеріїв характерні високі пороги реєстрації, що характеризує їх як агресивні з високим метастатичним потенціалом. Це стосується гіперекспресії матриксної металопротеїнази-2 та -9 і фактора Віллебранда в судинах пухлин, активатора росту пухлин ki-67. Визначення рецепторів до естрогену та прогестерону, а також антигену Her2/neo не показало розбіжностей між показниками в пухлинах з метастазами та без них.

У четвертому підрозділі автором визначені морфологічні особливості перитуморозної зони ПРГЗ.

Аналіз стану загальних білків у перитуморозній зоні показав його значно більшу концентрацію, ніж у епітеліальних клітинах і стромі в самій пухлині.

При визначенні експресії віментину та фактора Віллебранда встановлено, що найбільшу інтенсивність забарвлення в пухлинних клітинах виявлено в судинах дрібного калібру та в тяжистасі в міжепітеліальних структурах, що свідчить про неоангіогенез на периферії пухлин. Тобто пухлина вистроює собі плацдарм для подальшого росту та метаболізму. У перитуморозній зоні виявляються лімфоїдного типу клітини макрофаги та ліпоцити. Але роль цих пришлих клітин не встановлена в патоморфозі та прогнозі виникнення метастазів ПРГЗ.

У п'ятому підрозділі результатів морфологічних досліджень дисертантом приведена статистична оцінка застосованих морфологічних методів для прогнозування метастазів ПРГЗ. У результаті використання кореляційного аналізу за методом Пірсона встановлені сильні кореляційні зв'язки коефіцієнта R/V з паренхіматозно-стромальним коефіцієнтом при застосуванні імуногістохімічного метода на NH₂-групи білків, оптичною густиною забарвлення на віментин і значно меншою кореляцією з матриксною металопротеїназою-2, bcl-2, p53, матриксною металопротеїназою-9, фактором Віллебранда і ki-67. Встановлена цінність для кожного з порогів реєстрації, враховано відносний ризик та відношення шансів розвитку метастазів, специфічність та чутливість для кожного методу дослідження. Проведено розподіл хворих без метастазів на дві групи – з помірним та високим ризиком розвитку метастазів протягом трьох років після операції.

У четвертому розділі автор проводить аналіз та узагальнення результатів дослідження, наводить підсумки основних положень дисертації на підставі отриманих результатів власних досліджень та співставлення з даними наукової

літератури, що дозволило зробити адекватні висновки та визначити новизну отриманих даних.

У дисертації наводиться 6 висновків, які повністю базуються на результатах власного дослідження, обґрунтовані кількісними даними та логічно завершують роботу у відповідності з поставленою метою і задачами дослідження. Робота проілюстрована достатньою кількістю мікрофотографій, інформативними графіками і таблицями, має достатній обсяг впровадження та публікацій.

Наукова робота завершується практичними рекомендаціями щодо прогнозування метастазування або прогресії пухлин у складних діагностичних випадках.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення.

Принципових зауважень щодо структури і змісту дисертації та автореферату немає. Однак є певні зауваження:

1. В авторефераті в розділі «Наукова новизна одержаних результатів» переплутані дані першого та другого кластерів. На сторінці 11 також невірно подані результати кластерного аналізу і ризик метастазів у всіх хворих після операції, що дорівнює 70,77 % а у хворих без метастазів він складає 60,87 %.

2. Згідно біноміального методу обрахунків довірчих інтервалів з вірогідністю $p = 0,05$ встановлено прогноз появи метастазів протягом перших трьох років особисто. Чи не занадто великий інтервал кількості осіб з можливим метастазуванням за цей час?

Вказані недоліки не впливають на позитивну оцінку результатів дисертаційної роботи, високий науковий рівень і достовірність нових положень та висновків.

Для дискусійного обговорення результатів дисертаційної роботи хотіла б поставити автору наступні запитання:

1. Яка локалізація метастазів була у хворих після радикального лікування протягом трьох років спостережень?

2. Протоковий рак грудної залози вельми варіабельний за гістоструктурою. Які варіанти Ви вибирали для своєї роботи?

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.

Сформульовані дисертантом на підставі результатів дослідження висновки та практичні рекомендації заслуговують широкого впровадження у діагностичну роботу обласних патологоанатомічних бюро і патологоанатомічних відділень міських лікарень, у відділах патоморфології та патоморфологічних лабораторіях науково-дослідних інститутів.

Результати дослідження слід впровадити у педагогічний процес при викладанні навчального матеріалу на кафедрах патоморфологічного та

онкологічного профілю у вищих навчальних закладах України.

Результати дисертаційного дослідження можуть стати основою профілактики раку грудної залози та коригування лікування виявлених випадків раку грудної залози у поліклінічних та профільних лікувальних закладах.

Відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертація Лазарука Олександра Володимировича «Прогноз метастазів протокового раку грудної залози за патоморфологічними характеристиками пухлини та перитуморозних тканин», що представлена до офіційного захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія, є самостійно виконаною завершеною працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують актуальне науково-практичне завдання прогнозу метастазування протокового раку грудної залози.

За актуальністю, сучасним методичним рівнем виконання, новизною і практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю наукових положень і рекомендацій, їх достовірністю і повнотою викладу в опублікованих працях дисертаційна робота Лазарука Олександра Володимировича повністю відповідає вимогам п.11 «Порядку присудження науковий ступенів», затвердженого Постановою Кабінету міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету міністрів України № 656 від 19.07.2015, № 1159 від 30.12.2015, № 567 від 27.07.2016) відносно кандидатських дисертацій за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Професор кафедри клінічної
лабораторної діагностики
Харківської медичної академії
післядипломної освіти,
доктор медичних наук, професор

Підпис _____ Т.П. Якимова
засвідчую
Вчений секретар

