

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор Інституту експериментальної
патології, онкології і радіобіології
ім. Р.С.Кавецького НАН України
академік НАН України В.Ф.Цехун



«25» листопада 2020

ВИСНОВОК

про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертації Литвиненка Олександра Олександровича на тему «Оптимізація факторів прогнозу і лікування хворих з рецидивами злоякісних фіброзних гістіоцитом м'яких тканин кінцівок», поданої на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» зі спеціальності 222 «Медицина»

Комісія у складі д.мед.н., проф. В.О.Шляховенка та д.мед.н., проф. Д.Ф.Глузмана проаналізувала результати виконання здобувачем ступеня доктора філософії, аспіранта Донецького національного медичного університету МОЗ України О.О.Литвиненка освітньо-наукової програми, ознайомила з дисертацією, науковими працями за темою дисертації, заслухала доповідь здобувача та відповіді на запитання на фаховому семінарі і зазначає, що представлена дисертація, яка подана у вигляді спеціально підготовленої кваліфікаційної наукової праці на правах рукопису, є закінченою самостійною роботою, виконаною на сучасному науково-методичному рівні.

Актуальність теми. Злоякісна фіброзна гістіоцитома (ЗФГ) є однією із самих частих форм сарком м'яких тканин і становить від 15 до 30% серед усіх неоплазій м'яких тканин і вважається найбільш часто зустрічаємою формою сарком у хворих віком старше 40 років, яка розвивається із незрілих мезенхімальних клітин із переважним диференціюванням у бік гістіоцитарних і фібробластних елементів. ЗФГ, як правило, локалізується у 70-75% в м'яких тканинах кінцівок, при цьому в половині випадків - у нижніх. У 2/3 хворих пухлина розміщується в глибині, всередині м'язів і відноситься до групи сарком м'яких тканин, які за особливостями росту, клінічному протіканню та прогнозу відносяться до числа найбільш агресивних пухлин людини. Показники летальності в перший рік після

встановлення діагнозу становлять біля 32,0 - 34,5%. Незважаючи на постійне вдосконалення методів лікування, включаючи сучасні способи променевої і хіміотерапії, результати залишаються незадовільними. На жаль, у 40 - 60% хворих на момент встановлення діагнозу відмічається вже III-IV стадія захворювання, із яких не менше 80% мають пухлини високого ступеня злоякісності, що робить одне хірургічне лікування малоефективним. Найбільш яскравою рисою ЗФГ м'яких тканин як і сарком м'яких тканин (СМТ) є їх здатність до активного рецидивування. Багато авторів вважають розвиток рецидивів після видалення пухлини скоріше правилом ніж винятком. Частоту виникнення локальних рецидивів після видалення первинної пухлини, не зважаючи на значні успіхи в лікуванні СМТ, можна порівняти з даними піввікової давності і варіює в широкому діапазоні від 25 до 60% випадків, а в залежності від характеру лікування первинної пухлини і її біологічних особливостей може досягати і 90%. Частота повторних рецидивів становить 50% і більше. При вивченні незалежних прогностичних факторів локального рецидивування, метастазування і виживаності в проспективних дослідженнях у хворих із первинними СМТ кінцівок, науковці прийшли до висновку, що біологічна поведінка СМТ різна серед гістологічних підтипів і потребує подальшого вивчення. Полеміка відносно прогностичного значення гістологічного типу СМТ багато в чому обумовлена відсутністю великих рандомізованих досліджень, проведення яких в свою чергу ускладнено відносною рідкістю пухлини.

Такі фактори, як тип пухлини, ступінь злоякісності і навіть тип краюї тканини впливає на розвиток як локального, так і системного рецидиву. Безперечно, що причина виникнення самого локального рецидиву потребує подальшого вивчення. Виникнення локального рецидиву ЗФГ МТ кінцівок є свідомством агресивної біології пухлинного процесу і не завжди вказує на неадекватність первинного лікування. Локальний рецидив сам по собі не відображає довгостроковий результат. На сьогоднішній день багато відомо відносно прогностичних факторів клінічного перебігу захворювання у хворих на СМТ, в тому числі і на ЗФГ, але на жаль вони не є специфічними і часто не спрацьовують у конкретному випадку захворювання. Тому з'ясування факторів прогнозу, які б сприяли підвищенню ефективності лікування хворих з рецидивами ЗФГ м'яких тканин кінцівок є вкрай актуальною і нагальною задачею сьогодення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконувалась відповідно до основного плану науково-дослідних робіт Донецького національного медичного університету МОЗ України і є фрагментом теми МОЗ України «Діагностика та комбіноване лікування

запально-деструктивних та онкологічних захворювань органів і систем для обґрунтування використання схем клітинних і тканинних технологій» (№ держреєстрації 0116U008235, 2017-2019 рр.)

Достовірність та обґрунтованість отриманих результатів та висновків: Робота виконана на підставі обстеження та лікування 130 хворих на ЗФГ, що дозволило об'єктивно оцінити особливості клінічного перебігу захворювання в залежності від віку хворих, локалізації пухлини, її розмірів, стадії, категорії TNM, ступеню диференціювання та профілю лікувального закладу де хворому вперше проводилось лікування, результати хірургічного, комбінованого та комплексного лікування. Вивчити ДНК – цитометричні параметри та показники маркеру активної проліферації Ki-67 в клітинах ЗФГ, визначити рівні синтезу мікро-РНК в клітинах ЗФГ пов'язаних з перебігом пухлинного процесу та розробити алгоритм прогнозування клінічного перебігу злоякісних фіброзних гістіоцитом м'яких тканин кінцівок.

В ході виконання роботи були використані наступні методи дослідження: клінічні (огляд, пальпація, анамнез захворювання), рентгенологічні (рентгенографія зони ураження кінцівки, КТ, МРТ), ультразвукові (В-режим, доплерсканування), морфологічний (цитологічні дослідження після пункційної біопсії), гістологічні та імуногістохімічні дослідження біоптатів після трепан-біопсії та оперативних втручань, проведення ДНК – аналізу методом проточної цитометрії, дослідження експресії маркера проліферативної активності клітин Ki-67 проводили імуногістохімічним методом, визначення експресії мікро РНК – методом ПЛР у реальному часі. Статистичну обробку одержаних результатів проводили за допомогою математичної програми медико-біологічної статистики STATISTICA 6.0. Обчислення і порівняння достовірності відмінностей середніх величин здійснювали з використанням t-критерію Ст'юдента; достовірними вважали відмінності з вірогідністю не менше 95% ($p < 0,05$). Кореляційний аналіз проводили за допомогою розрахунку коефіцієнта кореляції Пірсона. Виживаність хворих аналізували за методом Каплан-Мейєра, достовірність між кривими – за log-rank тестом.

Застосування широко спектру методик повністю відповідає поставленим завданням. Аналіз результатів досліджень знайшов своє відображення у науково обґрунтованих висновках, які належно аргументовані і свідчать про завершеність здійсненого здобувачем дослідження. При вивченні сучасного стану проблеми за темою дисертації було опрацьовано 307 літературних джерел, у тому числі 181 зарубіжних.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше проведено порівняльний аналіз різних методів лікування хворих із локальними та місцево-розповсюдженими формами первинної та рецидивної злоякісної фіброзної гістіоцитоми м'яких тканин кінцівок. Вперше на підставі узагальнення результатів лікування хворих на ЗФГ МТ виявлені фактори, які впливають на розвиток рецидивів.

Вперше показано, що показники загальної та безрецидивної виживаності хворих на ЗФГ МТ кінцівок залежать від локалізації пухлини та не залежать від статі та віку хворих.

Встановлено, що віддалені результати лікування хворих на ЗФГ залежать від стадії пухлинного процесу, його TNM критеріїв та якості надання первинної лікувальної допомоги.

Доведено залежність результатів лікування від стадії та ступеню злоякісності пухлини у даної категорії хворих: розмір пухлини більше 50 мм є неблагоприємним фактором, що впливає на розвиток місцевих рецидивів, при низькому диференціюванні ЗФГ місцеві рецидиви захворювання виникають у 84,5% хворих. Проведено порівняльний аналіз результатів різних методів лікування хворих з місцевими рецидивами. Однорічна загальна виживаність після хірургічного і комплексного лікування знаходиться на одному рівні і становить $91,6 \pm 7,9\%$ та $91,5 \pm 4,6\%$ відповідно, після комбінованого дещо нижча – $87,5 \pm 5,7\%$. У продовж перших шести років, показники загальної виживаності кращі у пацієнтів, які отримували тільки хірургічне лікування, в подальшому періоді, після комбінованого лікування.

Вперше ідентифіковано молекулярно-біологічні та епігенетичні ознаки, асоційовані зі ступенем злоякісності та агресивністю перебігу ЗФГ. Найбільший індекс проліферації ($64,1 \pm 12,2$ у.о.) та високі показники експресії Ki-67 ($68,9 \pm 3,3$ у.о.) зафіксовано у пухлинних клітинах хворих на рецидивуючі ЗФГ ($p < 0,05$).

Вперше доведено зв'язок показників експресії мікроРНК-34а, -182 та -199а зі ступенем диференціювання та проліферативною активністю ЗФГ, а також із ризиком виникнення рецидиву захворювання. Показано, що характерною ознакою ЗФГ з несприятливим перебігом хвороби є підвищення рівня експресії мікро-РНК – 182 та мікро-РНК – 199а на тлі зниження рівня експресії мікро-РНК – 34а ($p < 0,05$). У хворих з сприятливим перебігом захворювання рівні мікро-РНК-182 та -199а були у 1,5 та 2 рази нижчими, а мікро-РНК-34а – вищим на 56%.

Практичне значення одержаних результатів. Проведені дослідження визначають шляхи підвищення ефективності лікування хворих

на ЗФГ МТ кінцівок, допомагають у виборі органозберігаючого методу лікування хворих із первинною і рецидивною формами ЗФГ. Запропонована оптимальна оцінка факторів прогнозу дає можливість планувати лікування з урахуванням біологічних особливостей пухлини. На підставі комплексних клінічних та молекулярно-біологічних досліджень розроблено алгоритм прогнозування агресивності перебігу ЗФГ шляхом дослідження ДНК-статусу, проліферативної активності та експресії мікроРНК -182, -199a та -34a у пухлинних клітинах. Доведено, що використання розробленого алгоритму є доцільним при визначенні ризику виникнення рецидивів у хворих на ЗФГ, що забезпечує вчасну корекцію схем терапії, покращує віддалені результати лікування і показники виживаності цього контингенту хворих.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи представлені та обговорені на: VI конгресі Південно-Східного Європейського Медичного форуму та XIV з'їзді Всеукраїнського лікарського товариства (м. Одеса, 9-12 вересня 2015р.); XIII з'їзді онкологів та радіологів України (м. Київ, 26-28 травня 2016р.); XVI конгресі Світової Федерації Українських лікарських товариств (м. Київ, 22-23 серпня 2016р.); XVI з'їзді Всеукраїнського лікарського товариства (Кам'янець-Подільський 28 вересня – 1 жовтня 2017р.); XVII Конгресі Світової Федерації Лікарських товариств (м. Тернопіль 20-23 вересня 2018р.); Науково-практичній конференції «Фундаментальна медицина: інтегральні підходи до терапії хворих з онкопатологією» (м. Київ 4-5 лютого 2019р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є закінченим дослідженням, основна частина якого виконана безпосередньо автором. Мета та дизайн дослідження розроблені у співпраці з науковим керівником. Здобувачем особисто проведено інформаційний пошук та аналіз наукової літератури з питань, які були об'єктом і предметом дослідження. Автор безпосередньо приймав участь в хірургічному та хіміотерапевтичному лікуванні основної кількості пацієнтів, самостійно опрацював медичну документацію хворих які знаходились на лікуванні в Національному інституті раку МОЗ України за період 1985–2018 років, провів набір матеріалів для дослідження. Брав участь та самостійно виконав частку оперативних втручань у хворих, залучених у дослідження. Здобувач самостійно провів, аналіз одержаних результатів, здійснив статистичну обробку та впровадження їх в практику. Дисертант брав безпосередню участь у підготовці наукових публікацій до друку. Спільно з науковим керівником сформульовано основні положення та висновки дисертації. Здобувачем самостійно сформульовані практичні рекомендації. У роботах, написаних у співавторстві, реалізовані наукові ідеї здобувача.

Повнота опублікування результатів дисертації та особливий внесок здобувача до всіх наукових публікацій, опублікованих із співавторами та зарахованих за темою дисертації. За матеріалами дисертації опубліковано 28 наукових робіт, у тому числі 12 статей: 7 у фахових виданнях переліку МОН України, 3 статті у журналах, що входять до наукометричних баз даних, 3 статті у періодичних виданнях держав, які входять до Організації економічного співробітництва та розвитку, та Європейського Союзу, 13 тез у матеріалах наукових форумів, 1 патент України на корисну модель, 1 інформаційний листок МОЗ України, 1 Методичні рекомендації МОЗ і НАМН України.

1. Палівець А. Ю., Коровін С.І., Кукушкина М.Н., Смакова М.С., Тарасова Т.А., Волков І.Б., Литвиненко О.О. Лікування хворих на саркому м'яких тканин високого ступеня ризику. Клінічна онкологія. – 2013. - №1. – С. 14-19 *(Дисертантом проведено: аналіз літературних джерел; хірургічне та медикаментозне лікування хворих, набір клінічного матеріалу, участь у написанні статті).*

2. Литвиненко О.О., Бугайцов С.Г., Литвиненко О.О. Маркер проліферації потенціалу пухлини Ki-67 – фактор прогнозу при місцево поширених пухлинах. Вісник морської медицини. Одеса. – 2018. - №1(78). – С.101-107 *(Дисертантом проведено: аналіз літературних джерел та результатів власного дослідження, формулювання висновків, підготовка статті до друку).*

3. Литвиненко О.О., Коровін С.І., Литвиненко О.О., Бугайцов С.Г. Злоякісна фіброзна гістіоцитома м'яких тканин кінцівок. Вісник морської медицини. – 2018. - № 2(79). – С.55-59. *(Дисертантом проведено: аналіз літературних джерел, хірургічне та медикаментозне лікування хворих, набір клінічного матеріалу, клінічний моніторинг за пацієнтами протягом всього періоду спостереження, аналіз та статистична обробка даних, формування висновків, підготовка статті до друку).*

4. Литвиненко О.О., Коровін С.І., Литвиненко О.О., Бугайцов С.Г. Розвиток місцевих рецидивів при злоякісній фіброзній гістіоцитомі м'яких тканин кінцівок. Вісник морської медицини. – 2018. - № 3(80) - С. 72-76. *(Дисертантом проведено: вивчення проблеми розвитку місцевих рецидивів при ЗФГ МТ кінцівок, проведення хірургічного, комбінованого та комплексного лікування, клінічний моніторинг за пацієнтами, набір клінічного матеріалу, здійснення аналізу та узагальнення результатів, написання статті).*

5. Коноваленко В.Ф., Лисовенко Г.С., Волков І.Б., Литвиненко А.А., Кобысь В.Л., Рижов Ф.Ю., Проценко В.В., Коноваленко С.В. Результати індивідуалізованої хімотерапії у больных саркомой мягких тканей. Медицина неотложных состояний – 2018. - № 6(93) - С.51-55. *(Дисертантом проведено: аналіз літературних джерел, набір клінічного*

матеріалу, узагальнення результатів, участь у написанні та оформленні статті).

6. Литвиненко О.О., Коровін С.І., Литвиненко О.О., Сафонов В.Є. Злоякісна фіброзна гістіоцитома м'яких тканин гомілки. Сучасні аспекти військової медицини. Збірник наукових праць. Випуск 25. – 2018. - С.118-124. *(Дисертантом проведено: аналіз літературних джерел, набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів, формування висновків, підготовка статті до друку).*

7. Литвиненко О.О., Коровін С.І., Литвиненко О.О., Сафонов В.Є. Злоякісна фіброзна гістіоцитома м'яких тканин плеча та передпліччя. Сучасні аспекти військової медицини. Збірник наукових праць. Випуск 25. – 2018. – С.125-131. *(Дисертантом проведено: аналіз літературних джерел та результатів власного дослідження, хірургічне, комбіноване та комплексне лікування хворих, формування висновків, підготував статтю до друку).*

8. Литвиненко О.О., Куценко Л.Б., Волков І.Б. Порівняльний аналіз показників віддалених результатів у хворих на злоякісну фіброзну гістіоцитому м'яких тканин кінцівки. Клінічна онкологія. – 2018. - №4. – С. 264-268. *(Дисертантом проведено: аналіз літературних джерел, лікування пацієнтів на ЗФГ МТ кінцівок, проведення аналізу отриманих результатів, статистична обробка даних, підготовка статті до друку).*

9. Литвиненко О.О., Коноваленко В.Ф., Швець Ю.В., Борікун Т.В., Задворний Т.В., Лук'янова Н.Ю. Прогностичні молекулярно-біологічні маркери злоякісної фіброзної гістіоцитом. Онкологія – 2019. - Т.21. - №2(80). – С.142-147. *(Дисертантом проведено: аналіз літературних джерел. Хірургічне та медикаментозне лікування хворих. Клінічний моніторинг за пацієнтами протягом всього періоду спостереження, аналіз отриманих результатів, розробка алгоритму прогнозування агресивності перебігу ЗФГ, участь у написанні статті).*

10. Литвиненко О.О., Коровін С.І. Особливості перебігу та лікування недеференційованої плеоморфної саркоми м'яких тканин кінцівок. East European Scientific Journal. 2019; 7(47): 33-36. *(Дисертантом проведено: аналіз літературних джерел та результатів власного дослідження, формування висновків, вивчення факторів, що суттєво впливають на розвиток місцевих рецидивів, написання статті).*

11. Lytvynenko O.O., Konovalenko V.F., Ryzhov A.Y. Local recurrences after the treatment of soft tissue malignant fibrous histiocytoma (unclassified pleomorphic sarcoma) of the limbs. Wiadomosci Lekarskie. – 2019, tom LXXII, nr 8, 1523-1526. *(Дисертантом проведено: аналіз літературних джерел, хірургічне та медикаментозне лікування хворих, аналіз отриманих результатів, формування висновків, підготовка роботи до друку).*

12. Litvinenko O.O., Korovin S.I., Kutsenko L.B. Results of the treatment of the patients with malignant fibro histiocytoma of low limbs soft tissues. Journal of Education, Health and Sport. 2019; 9(5): 640-650. *(Дисертантом проведено: аналіз літературних джерел, хірургічне та медикаментозне лікування*

хворих, клінічний моніторинг за пацієнтами протягом всього періоду спостереження, аналіз отриманих результатів, написання статті).

13. Коровін С.І., Палівець А.Ю., Остафійчук В.В., Кукушкіна М.М., Бойчук С.І., Литвиненко О.О. Патент 113582 України на корисну модель, МПК А61К35/13, А61Р35/00, А61N5/10, А61В8/08. Спосіб неад'ювантного лікування хворих на саркому м'яких тканин високого ступеня ризику; заявник і власник ДВНЗ «Національний інститут раку». – и 2016 06586; заявл. 16.06.2016; опубл. 10.02.2017. – Бюл. № 3. *(Дисертантом проведено: аналіз літературних джерел, лікування хворих на саркому м'яких тканин, опис корисної моделі, участь у оформленні заявки на патент)*.

14. Коровін С.І., Палівець А.Ю., Кукушкіна М.Н., Волков І.Б., Литвиненко О.О. Комбіноване лікування хворих на саркому м'яких тканин кінцівок і тулуба високого ступеня ризику. Інформаційний листок. –2012.–4с.

15. Бази́ка Д.А., Литвиненко О.О., Бугайцов С.Г., Божок Є.М., Литвиненко О.О., Краснопольська О.С. Диференційна діагностика злоякісних і доброякісних лімфаденопатії. Методичні рекомендації. Київ. – 2017. – 38с.

16. Коноваленко В. Ф., Литвиненко В.Ф. Ад'ювантна хіміотерапія сарком м'яких тканин. Матеріали VI Конгресу Південно-Східно Європейського Медичного форуму та XIV з'їзду Всеукраїнського лікарського товариства. Одеса. 9-12 вересня 2015. - С. 58.

17. Литвиненко О.О., Коноваленко В.Ф., Литвиненко О.О. Фактори прогнозу у хворих з саркома́ми м'яких тканин. Матеріали VI Конгресу Південно-Східно Європейського Медичного форуму та XIV з'їзду Всеукраїнського лікарського товариства. Одеса. 9-12 вересня 2015. – С. 59-60.

18. Остафійчук В.В., Коровін С.І., Іванкова В.С., Палівець А.Ю., Кукушкіна М.Н., Бойчук С.І., Литвиненко О.О., Палій М.І. Комбінація хірургічного та променевого лікування у хворих на саркому м'яких тканин. Матеріали XIII з'їзду Онкологів та радіологів України. Український радіологічний журнал. - 2016. - С.104.

19. Литвиненко О.О., Бугайцов С.Г., Литвиненко О.О., Краснопольська О.С. Синдром збільшених лімфатичних вузлів аксиллярної області. Матеріали XIII з'їзду Онкологів та радіологів України. Український радіологічний журнал. - 2016. - С.141.

20. Коноваленко В. Ф., Литвиненко О.О. Сучасні уявлення відносно захворюваності на злоякісні фіброзні гістіоцитоми м'яких тканин кінцівок. Матеріали XVI Конгресу Світової федерації Українських лікарських товариств. Берлін - Київ. 22-23 серпень 2016. – С.181.

21. Коноваленко В.Ф., Литвиненко О.О. Лікування хворих на злоякісні фіброзні гістіоцитоми м'яких тканин плеча. Матеріали XVI Конгресу Світової федерації Українських лікарських товариств. Берлін - Київ. 22-23 серпень 2016. – С.182.

22. Коноваленко В.Ф., Литвиненко О.О. Комбіноване лікування злоякісної фіброзної гістіоцитоми м'яких тканин. Матеріали XVI Конгресу Світової федерації Українських лікарських товариств. Берлін - Київ. 22-23 серпня 2016. – С.182.

23. Коровін С.І., Литвиненко О.О. Клінічна характеристика хворих на злоякісні фіброзні гістіоцитоми м'яких тканин кінцівок. Матеріали XVI з'їзду Всеукраїнського лікарського товариства. Кам'янець-Подільський. 28 вересня – 1 жовтня 2017. - С. 235.

24. Литвиненко О.О., Коровін С.І. Місцеві рецидиви злоякісної фіброзної гістіоцитоми м'яких тканин. Матеріали XVI з'їзду Всеукраїнського лікарського товариства. Кам'янець-Подільський. 28 вересня – 1 жовтня 2017. - С. 236.

25. Литвиненко О.О., Бугайцов С.Г., Литвиненко О.О. Маркер пухлинної прогресії Ki-67 при злоякісних новоутвореннях. Матеріали міжнародного наукового XVII Конгресу Світової федерації Українських лікарських товариств. Тернопіль, 20-22 вересня 2018. – С.216.

26. Литвиненко О.О., Бугайцов С.Г., Литвиненко О.О., Шахрай Г.Ф. Плоїдність – один із важливих факторів прогнозу пухлини. Матеріали міжнародного наукового XVII Конгресу Світової федерації Українських лікарських товариств. Тернопіль, 20-22 вересня 2018. – С. 216-217.

27. Литвиненко О.О., Бугайцов С.Г., Литвиненко О.О., Шахрай Г.Ф. Роль мікро-РНК при онкологічній патології. Матеріали міжнародного наукового XVII Конгресу Світової федерації Українських лікарських товариств. Тернопіль, 20-22 вересня 2018. – С.217.

28. Литвиненко О.О., Борікун Т.В., Горбик Д.М., Задворний Т.В. Прогностичні молекулярно-біологічні маркери злоякісної фіброзної гістіоцитоми. Науково-практична конференція «Фундаментальна медицина: інтегральні підходи до терапії хворих з онкопатологією» Онкологія - 2019. – Т.21. - №1(79). – С.67-68.

Відомості щодо проведення біоетичної експертизи дисертаційних досліджень. Матеріали дисертаційних досліджень відповідають нормам біоетики, що засвідчено висновком комісії з біоетики Донецького національного медичного університету МОЗ України (протокол № 16 від 31.01.2018року).

Відповідність дисертації вимогам, що пред'являються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. За своєю актуальністю, обсягом проведених досліджень, науковою новизною та практичним значенням, змістом та оформленням, повноті висвітлення результатів досліджень у наукових працях дисертаційна робота О.О. Литвиненка на тему: «Оптимізація факторів прогнозу і лікування хворих з рецидивами злоякісних фіброзних гістіоцитом м'яких тканин кінцівок» повністю відповідає вимогам, передбаченим п.9, 10, 11 «Порядку проведення експерименту з присудженням ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №167 від 6 березня 2019 року відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії.

ВВАЖАТИ, що дисертаційна робота О.О. Литвиненка на тему «Оптимізація факторів прогнозу і лікування хворих з рецидивами злоякісних фіброзних гістіоцитом м'яких тканин кінцівок», яка подана у вигляді спеціально підготовленої кваліфікаційної наукової праці на правах рукопису, за актуальністю, ступенем новизни, обґрунтованістю, науковою та практичною цінністю здобутих результатів відповідає галузі знань 22 «Охорона здоров'я», спеціальності 222 «Медицина» і вимогам п.9, 10, 11 «Порядку проведення експерименту з присудженням ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №167 від 6 березня 2019 року, та може бути рекомендована до офіційного захисту на здобуття ступеня доктора філософії у разовій спеціалізованій вченій раді зі спеціальності «Медицина».

Рецензенти:

Доктор медичних наук, професор,
завідувач відділу онкогематології
Інституту експериментальної патології,
онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького

 Д.Ф.Глузман

Доктор медичних наук, професор, провідний
науковий співробітник лабораторії
проблем метастатичного мікрооточення
Інституту експериментальної патології,
онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького

 В.О. Шляховенко