

ВІДГУК РЕЦЕНЗЕНТА

доктора біологічних наук, професора, завідувачки відділу біологічних ефектів іонізуючого і неіонізуючого випромінювання Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАН України

Дьоміної Емілії Анатоліївни

на дисертаційну роботу **Гаращенко Оксани Олександрівни**

на тему **«ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИЧНО-ЛІКУВАЛЬНОГО АЛГОРИТМУ У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ»,**

подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії
з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Актуальність обраної теми дисертаційної роботи. Незважаючи на високий рівень діагностики та впровадження програм скринінгу, рак молочної залози (РМЗ) залишається актуальною темою сучасної онкології. Патологія займає перше місце у структурі онкологічної захворюваності серед жіночого населення переважної більшості країн світу. Більша кількість хворих на РМЗ працездатного віку, що призводить до зростання економічних затрат на комплексне лікування та його ускладнень. Відомо, що головним протиріччям у лікуванні онкологічних хворих з одного боку є проведення стандартної протипухлинної терапії, а з іншого - її індивідуалізація. Це відображає складність та багатогранність вирішення зазначеної проблеми. Більшість експериментальних та клінічних досліджень присвячено вдосконаленню підходів до лікування хворих на РМЗ з метою підвищення показників їх загальної та безрецидивної виживаності, а також забезпечення задовільної якості життя пацієнток. Тому дисертаційна робота О.О. Гаращенко, яка спрямована на розробку нового діагностично-лікувального алгоритму із визначенням індивідуальної чутливості клітин РМЗ до хіміотерапевтичних препаратів, створенням діагностичної панелі міРНК є актуальною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація відповідає основному плану 3 науково-дослідних робіт відділу моніторингу пухлинного процесу та дизайну терапії ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАН України. Усі дослідження відповідають вимогам та принципам біоетики, що підтверджено комісією з біоетики ІЕПОР ім.Р.Є.Кавецького НАН України (протокол № 1 від 16.03.2021 року).

Структура дисертації має загальноприйнятий характер. Дисертацію викладено українською мовою на 155 сторінках комп'ютерного набору. Робота містить наступні розділи: вступ, огляд літератури, матеріали та методи дослідження, результати власних досліджень (2 підрозділи), узагальнення та обговорення отриманих результатів, висновки та список використаних джерел літератури, який налічує 284

Наукова новизна одержаних результатів.

У дисертаційній роботі вперше представлене наукове обґрунтування та нове практичне вирішення актуальної для сучасної онкології задачі – підвищення ефективності лікування хворих на РМЗ з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнтки. Це завдання вирішене шляхом розробки інноваційного діагностично-лікувального алгоритму, який на відміну від загально прийнятої схеми лікування хворих на РМЗ «діагностика – лікування – оцінка ефективності – моніторинг», включає:

- 1) діагностику з урахуванням молекулярно-біологічних підтипів пухлини та її стадійності, а також оцінку чутливості пухлинних клітин до хіміотерапії;
- 2) органозберігаюче хірургічне втручання з обов'язковим вивченням лікувального патоморфозу пухлини;
- 3) на основі оцінки лікувального патоморфозу – прийняття рішення щодо продовження хіміотерапевтичного протоколу або його корекції;
- 4) в процесі моніторингу 1 раз на 3 місяці визначення вмісту маркерів кісткової резорбції та остеогенезу в біологічних зразках (рідинах) пацієнток.

Результати дослідження вперше доводять, що комплексна оцінка біологічних

маркерів онкологічного процесу допомагає зменшити обсяг первинної пухлини молочної залози і регіонарних лімфовузлів та збільшує можливість застосування органозберігаючих хірургічних втручань.

Практичне значення одержаних результатів.

Застосування авторкою роботи оптимізованого діагностично-лікувального алгоритму у хворих на РМЗ призвело до значущих клінічних результатів, а саме: у пацієнток, яким лікування проводилося з урахуванням чутливості пухлини до поліхіміотерапії (ПХТ) в неоад'ювантному режимі порівняно з хворими, яким проводилася ПХТ за стандартними протоколами, достовірно підвищилися показники загальної 3-річної та 5-річної виживаності на 8,0% і 15,0% відповідно.

Авторкою встановлено, що визначення рівня експресії міРНК-25, -27, -497 в плазмі крові хворих на РМЗ може бути використано для оцінки показників ефективності лікування. Дослідження рівня експресії міРНК-25 є найбільш перспективним, оскільки встановлено тенденцію до його зростання у хворих, особливо при стадії ІІІА. Також отримані дані підтверджують доцільність визначення індивідуальної чутливості пухлини до ПХТ перед початком терапії.

Особистий внесок здобувача.

Переважну більшість описаних досліджень та клінічних спостережень, обробку і аналіз отриманих результатів виконано особисто здобувачкою. У разі консультативної або практичної допомоги інших фахівців авторка наводить відповідну інформацію про це.

Апробація результатів дисертації.

Основні положення дисертації розглянуто на засіданнях відділу моніторингу пухлинного процесу та дизайну терапії ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАН України.

Отримані результати були під час педагогічного курсу використані на лекційних і практичних заняттях зі студентами Інституту біології і медицини НУ ім. Т.Г.

Шевченка.

Публікації.

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 7 наукових праць, зокрема 6 статей, серед яких 3 статті у журналах, що належать до фахових видань із переліку затверджених МОН України (2 з яких у виданнях, що індексуються у наукометричній базі даних Scopus) та 1 тези у збірці наукової конференції (Додаток А).

Дослідження побудовано логічно, викладено детально. У *вступній частині* представлено актуальність роботи, її зв'язок з науковими темами інституту, мету, новизну та практичне значення. Дисертантка здійснила *грунтовний аналіз літературних джерел*: практично усіх доступних наукових публікацій з теми досліджень. Проаналізовано перші спроби впровадження у клінічну практику різноманітних індивідуальних підходів у менеджменті розповсюдженого онкологічного захворювання - РМЗ. В цілому розділ читається з великим інтересом, написаний змістовно, що свідчить про знання автором наукових публікацій та глибоке розуміння проблеми. Обрані *методи досліджень* (клінічні, лабораторні, інструментальні) повною мірою адекватні поставленим завданням та забезпечують достовірність отриманих результатів. Чітко представлені методи лікування хворих: хіміотерапія, хірургічне втручання, терапевтичне опромінення, визначення маркерів кісткової резорбції. Розділ *«Результати та обговорення»* охоплює великий обсяг даних, отриманих дисертантом у власних дослідженнях. В першу чергу вони стосуються визначення індивідуальної чутливості до хіміотерапевтичних лікарських засобів у різних груп пацієнток та фіксації різних змін у експресії міРНК. У відповідних таблицях представлені дані стосовно характеристик груп дослідження і груп контролю, оцінка індивідуальної чутливості клітин пухлини молочної залози до поліхіміотерапії, окремо виділено важливі деталі клінічного моніторингу перебігу пухлинного процесу та особливості експресії міРНК у різних пацієнток. Фактичний матеріал ілюстрований діаграмами, таблицями. За підсумком даних здобувачка робить

висновок, що отримані дані не тільки розширюють сучасне уявлення взаємозв'язків між рівнями експресії міРНК і клінічним перебігом РМЗ, але й служать підґрунтям для подальшого удосконалення сучасних методів персоніфікованого лікування.

Розділ *«Аналіз та узагальнення результатів досліджень»* містить ретельний огляд світових тенденцій пошуку персоніфікованих підходів у діагностиці та лікуванні хворих на РМЗ, а також обґрунтовано розкриває переваги впровадження оптимізованого діагностично-лікувального алгоритму з урахуванням чутливості пухлини до ПХТ в неоад'ювантному режимі. Узагальнюючи результати виконаної дисертаційної роботи О.О. Гаращенко вперше доводить, що «вдалося розширити наукове обґрунтування актуального завдання сучасної онкології – підвищення ефективності лікування хворих на РМЗ шляхом розробки діагностично-лікувального алгоритму ...».

9 висновків дисертаційної роботи в цілому відображають досягнення її мети та вирішення сформульованих наукових завдань.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Результати власних досліджень здобувача повною мірою відображені у його наукових працях (див. додаток А).

Сукупність публікацій відповідає вимогам п. 8, 9 вимог до присудження ступеня доктора філософії «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44.

Дискусійні положення та зауваження до дисертаційної роботи.

Навіть кваліфіковано виконана робота з поглибленим обґрунтуванням нових даних потребує подальшого удосконалення, що я як рецензент маю цьому сприяти. Отже питання та зауваження, що виникли в процесі рецензування дисертаційної роботи Гаращенко О.О., наступні:

- варто було б побудувати дизайн дослідження, що є важливим етапом наукової роботи для забезпечення її достовірності та значущості;
- огляд літератури бажано закінчити, наприклад, наступним висловленням: «Таким чином, аналітичний огляд літератури свідчить про актуальність виконання досліджень, що спрямовані на ...».
- які міРНК на Вашу думку можна визначити як ключові для проведення моніторингу особливостей перебігу онкологічного процесу у хворих на РМЗ?
- на даний час визнано, що комплексний підхід для підвищення якості життя хворих після завершення курсу протипухлинної терапії включає: соціальну та психологічну підтримку; профілактику ускладнень, що виникають після хіміо-променевої терапії; моніторинг стану здоров'я протягом певного періоду, враховуючи відстрочені ускладнення. Тому звертаюся з таким питанням: які показники Ви залучали для порівняльної оцінки якості життя хворих на РМЗ основної групи (з визначеною індивідуальною хіміочутливістю пухлини) та хворих контрольної групи (без визначення даного показника)?
- чому розроблений Вами «діагностично-лікувальний алгоритм», що має вагоме значення для удосконалення лікування жінок, хворих на РМЗ, не рекомендований для впровадження в практику онкологічної служби (наприклад, у якості методичних рекомендацій, інформаційного листа та інш.)?

Позитивно оцінюючи в цілому дисертаційну роботу О.О. Гаращенко зауваження носять рекомендаційний характер.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертація Гаращенко Оксани Олександрівни на тему «ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИЧНО-ЛІКУВАЛЬНОГО АЛГОРИТМУ У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ», представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є самостійним, завершеним науковим дослідженням, яка присвячена покращенню ефективності лікування хворих на РМЗ. Представлена робота реалізує новий

персоніфікований підхід до діагностики і комплексної терапії РМЗ з використанням оптимізованого діагностично-лікувального алгоритму, в основу якого покладені молекулярні дослідження із застосуванням панелей міРНК та визначення індивідуальної чутливості пухлинних клітин до хіміотерапії.

За актуальністю, науковою новизною, теоретичною і практичною значущістю, достовірністю великого обсягу отриманих результатів, обґрунтованістю висновків дисертаційна робота О.О. Гаращенко «ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИЧНО-ЛІКУВАЛЬНОГО АЛГОРИТМУ У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ» рекомендована до офіційного захисту на засіданні разової Вченої Ради на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Завідувачка відділу біологічних ефектів
іонізуючого та неіонізуючого випромінювання
ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАН України,
д.б.н., професор

Емілія Дьоміна