

РЕЦЕНЗІЯ

**доктора біологічних наук, старшого дослідника, завідувачки лабораторії
механізмів медикаментозної резистентності Інституту експериментальної
патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького Національної
академії наук України**

**Лук'янової Наталії Юріївни
на дисертаційну роботу Палія Максима Ігоровича на тему
«Удосконалення променевої терапії хворих на рак передміхурової залози з
урахуванням клініко-лабораторних та молекулярно-біологічних
показників»**

**подану на здобуття ступеня доктора філософії
з галузі знань 22 «Охорона здоров'я»,
зі спеціальності 222 «Медицина»**

Актуальність теми дисертації

Рак передміхурової залози (РПЗ) є однією із найчастіше діагностованих онкопатологій у чоловіків у всьому світі. Клінічна картина РПЗ досить варіабельна та може характеризуватись як локалізованим індолентним, так і швидко прогресуючим метастатичним пухлинним процесом. Згідно даних літератури, застосування в сьогоденній практиці лише клінічних показників (стадія пухлинного процесу, індекс Глісона, рівень простатичного специфічного антигена) приблизно в половині випадків не дозволяє оцінити ступінь злоякісності захворювання, що ускладнює вибір адекватної терапії. Зазначене свідчить про необхідність пошуку додаткових маркерів, асоційованих з пухлинним ростом у передміхуровій залозі, для індивідуалізованого призначення тактики лікування в кожному конкретному випадку.

Отже, рецензована дисертаційна робота дослідження має значний науковий та практичний інтерес і відповідає актуальним запитам медичної науки та практики.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Дисертаційне дослідження виконано на базі відділу моніторингу пухлинного процесу та дизайну терапії Інституту експериментальної патології,

онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАН України в рамках науково-дослідних робіт за темами: «Роль маркерів ремоделювання кісткової тканини у формуванні ступеня злоякісності найбільш розповсюджених гормонозалежних новоутворень» (2019-2023 рр., номер державної реєстрації 0118U005468) та «Створення панелей пухлинно-асоційованих біомаркерів для ранньої діагностики та прогнозування перебігу раку передміхурової залози» (2022 р., номер державної реєстрації 0122U001976).

Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертаційної роботи були представлені та обговорені на низці вітчизняних і міжнародних конференцій, серед яких: на науково-практичних конференціях «Мовембер-2022: Зміна парадигми діагностики та лікування раку передміхурової залози. Ключові питання раку нирки» (м. Київ, 24-25 листопада 2022 р.); «Movember-2023: Новітні технології в лікуванні пухлин та захворювань сечостатевої системи» (м. Київ, 10-11 листопада 2023 р.); на міжнародній науковій конференції «Development of the healthcare sector in Ukraine: the path towards the European Union» (м. Ченстохова, Польща, 6-7 грудня 2023 р.); на Всеукраїнській науково-практичній конференції СОУУ-2024 «Досягнення та перспективи в лікуванні пухлин та захворювань сечостатевої системи» (м. Київ, 19-20 квітня 2024 р.).

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів

При виконанні дисертаційної роботи Палієм М.І. вперше ідентифіковано панелі клініко-лабораторних та молекулярно-біологічних маркерів, які асоціюються зі ступенем розповсюдженості РПЗ і показниками безрецидивної, виживаності хворих, та можуть бути використані для оцінки доцільності застосування променевої терапії (ПТ).

З'ясовано, що тривалість життя пацієнтів з РПЗ, частота виникнення рецидивів захворювання та ризик розвитку ускладнень залежать від методики проведення ПТ, включаючи строки її проведення, разову та сумарну вогнищеві дози, кількість полів опромінення та індекс маси тіла.

Доведена можливість використання показників експресії мікроРНК-21,34а та -100 у пухлинній тканині в якості прогностичного фактора виживаності хворих на РПЗ проміжної гупи ризику: безрецидивна 3-річна виживаність хворих на РПЗ є значно меншою за наявності високого рівня мікроРНК-21 на тлі низької експресії мікроРНК-34а та -100.

Отримані результати підкреслюють доцільність визначення пухлинно-асоційованих мікроРНК для оцінки агресивності перебігу РПЗ та індивідуалізації протипухлинної терапії.

Практичне значення результатів дослідження

Ідентифікований комплекс прогностичних критеріїв, що відображають індивідуальні особливості організму хворих на РПЗ і характеризують перебіг пухлинного процесу в кожному конкретному випадку, стали підґрунтям для створення алгоритму алгоритму для застосування ПТ у пацієнтів з різним клінічним статусом. Доведено, що використання запропонованого алгоритму дозволяє значно зменшити ризик розвитку частоту рецидивів та віддалених метастазів РПЗ, що сприяє покращенню результатів комплексного лікування.

Розроблено метод прогнозування перебігу РПЗ шляхом дослідження рівня експресії мікроРНК-21, -34а та -100 у пухлинній тканині, що у комплексі з клініко-патологічними особливостями пухлинного процесу, дозволяє ідентифікувати пацієнтів з високою ймовірністю розвитку рецидиву і покращує вибір тактики лікування на основі індивідуалізованого підходу.

Доведено доцільність визначення показників активності АРР та АР у крові хворих на РПЗ для оцінки ризику розвитку віддалених метастазів у печінку та кісткову тканину відповідно, що допомагає оптимізувати персоналізоване лікування та підвищити показники безрецидивної виживаності хворих.

Для оптимізації персоналізованого лікування пацієнтів із РПЗ обґрунтовано необхідність комплексного аналізу рівнів АРР і LT у крові. Зокрема, виявлено, що активність АРР понад 7,5 нг/мл та LT менше 2,5 мЕ/мл свідчать про необхідність використання високих доз опромінення (≥ 70 Гр), тоді як при LT понад 7,5 мЕ/мл слід включати опромінення регіонарних шляхів лімфовідтоку.

Теоретичні та експериментальні результати дисертаційної роботи валідовано та впроваджено у рутинну практику ДНП «Національний Інститут раку», КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр», КП «Рівненський обласний протипухлинний центр» та ТОВ «КАПИТАЛ» Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг».

Особистий внесок здобувача

Здобувач самостійно сформулював наукову концепцію дисертації, визначив основні напрями дослідження та поставив завдання. Він провів патентно-інформаційний пошук, ретельно проаналізував наукову літературу з обраної проблематики, а також визначив мету і завдання свого дослідження. Особливо слід зазначити, що Палій М.І. особисто здійснював обстеження та лікування пацієнтів з раком передміхурової залози (РПЗ), планував і проводив курси променевої терапії (ПТ), а також розробив прогностичні критерії для оптимізації лікування. Автор самостійно здійснив статистичний аналіз отриманих даних і впровадив результати дослідження в клінічну практику. Всі результати, представлені в дисертації, є оригінальними і не містять використання ідей або напрацювань співавторів публікацій.

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

Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням, проведеним на високому методологічному рівні. Достовірність і обґрунтованість наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, забезпечується ретельним використанням низки сучасних клінічних, клініко-

лабораторних та молекулярно-біологічних методів, достатнім обсягом клінічного матеріалу та коректною статистичною обробкою отриманих даних. Надійність отриманих наукових результатів базується на застосуванні сучасних та валідованих методів, таких як загальноклінічні, променеві, гістологічні дослідження, ПЛР для визначення експресії мікроРНК у пухлинній тканині, біохімічні, імунохімічні та імуноферментні методи для визначення рівня і активності низки клініко-лабораторних показників у крові хворих. Використання зазначеного методологічного підходу дозволило детально дослідити різні аспекти РПЗ, що забезпечило комплексний і надійний підхід до вивчення розвитку захворювання.

Наукові положення та висновки, представлені в дисертації, базуються на високій репрезентативності досліджуваного матеріалу та правильному застосуванні статистичних методів, зокрема варіаційного, непараметричного, кореляційного, одно- та багатофакторного дисперсійного аналізу. Ці методи забезпечили точність і надійність отриманих результатів, які були адекватно інтерпретовані та підтверджені сучасними літературними джерелами.

Дослідження *in silico* та *ex vivo* продемонстрували значущі кореляції між рівнем експресії мікроРНК-21, -34а, -100 та ключовими клініко-морфологічними характеристиками РПЗ різного ризику прогресії, такими як ступінь поширеності пухлинного процесу і показники виживаності хворих. Це свідчить про високу обґрунтованість і достовірність наукових положень та висновків дисертації, які мають значний потенціал для практичного застосування в онкології.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

Основні результати дисертаційного дослідження відображені в низці наукових публікацій, зокрема у 10 статтях: 4 з них опубліковані в журналах, що входять до фахового переліку видань, затвердженого МОН України, 2 статті опубліковані у виданнях, індексованих у наукометричних базах Scopus та Web of Science, 4 статті – у наукових виданнях, що не індексуються у базах Scopus

та Web of Science, та 1 тези доповідей.

Аналіз структури роботи та загальна оцінка дисертації

Дисертаційна робота Палія М. І. виконана за класичною схемою, яка включає анотацію, вступ, огляд літератури, розділи з описом власних досліджень, висновки та практичні рекомендації, а також список використаних джерел. Структура роботи адекватно відображає основні аспекти досліджуваної проблеми, що свідчить про ретельність і систематичність у підході до її виконання. Вступ чітко визначає актуальність теми, мету, завдання дослідження, наукову новизну та практичне значення результатів, а також особистий внесок автора.

Розділ 1 «Огляд літератури» присвячений аналізу сучасних поглядів на РПЗ, включаючи клінічну значущість маркерів захворювання, методи діагностики та лікування, з особливим акцентом на ПТ. Автор також розглядає ключові питання патогенезу та прогнозування агресивності пухлинного процесу.

У розділі 2 «Матеріали і методи досліджень» Палій М. І. надає детальний опис методологічного підходу до вивчення клініко-лабораторних та молекулярно-біологічних маркерів, які були використані в роботі. Особливу увагу приділено правильному застосуванню статистичних методів для аналізу отриманих даних.

Розділ 3 «Значення клініко-лабораторних маркерів при різних варіантах перебігу раку передміхурової залози» висвітлює значення досліджених маркерів пухлинного росту для індивідуалізації прогнозування РПЗ та призначення тактики лікування.

У розділі 4 «Ефективність променевої терапії у хворих на рак передміхурової залози і фактори, що її визначають» автор детально розглядає методику ПТ та фактори, що впливають на ефективність її використання.

Розділ 5 «Ступінь впливу променевої терапії на ранні та віддалені результати лікування хворих на РПЗ» містить аналіз безпосередніх та віддалених результатів використання ПТ при лікуванні хворих на РПЗ, включаючи показники виживаності хворих.

Розділ 6 «Біоінформатичний аналіз показників експресії пухлино-асоційованих мікроРНК при РПЗ» присвячений вивченню зв'язків між показниками експресії мікроРНК у пухлинній тканині та клініко-патологічними характеристиками РПЗ і показниками виживаності хворих в системі *in silico* та *ex vivo* на клінічному матеріалі.

У розділі 7 «Аналіз та обговорення результатів» автор узагальнює та критично оцінює результати, отримані при виконанні дисертаційного дослідження, підкреслюючи їх важливість для клінічної практики.

Робота викладена на 238 сторінках, містить 37 таблиць і 70 рисунків, що підкреслює значну обсяг ілюстративного матеріалу та високий рівень виконання дослідження.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

Результати дисертаційного дослідження потребують подальшої клінічної валідації та можуть бути впроваджені в клінічну практику для оптимізації лікування хворих на РПЗ. Використання створеного на основі ідентифікованих прогностичних критеріїв алгоритму проведення ПТ дозволяє суттєво знизити ризик розвитку рецидивів РПЗ та покращити віддалені результати лікування хворих за рахунок його індивідуалізації.

Відсутність (наявність) порушення академічної доброчесності

Під час проведення експертної оцінки дисертаційної роботи «Удосконалення променевої терапії хворих на рак передміхурової залози з урахуванням клініко-лабораторних та молекулярно-біологічних показників» за допомогою програмного забезпечення Strike Plagiarism було встановлено, що текст дисертації є оригінальним і не містить ознак академічного плагіату, фальсифікації чи інших порушень наукової етики. Це свідчить про високий рівень наукової доброчесності автора та самостійність виконаного дослідження.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

Під час рецензування дисертації виникли деякі зауваження щодо її оформлення, які не мають принципового характеру та не зменшують її цінність, а спрямовані тільки на її доповнення та вдосконалення.

Зауваження:

1. У тексті дисертації зустрічаються невдалі вислови та стилістичні вирази.
2. У назвах розділів та підрозділів дисертації бажано не використовувати скорочення
3. Для кращого розуміння матеріалу частину даних з підрозділу 2.1 Клініко-патологічна характеристика, методи обстеження та лікування хворих на РПЗ необхідно було б подати у розділах власних досліджень.
4. Назва розділу потребує корегування, оскільки цей розділ містить не лише результати дослідження мікроРНК в системі *in silico*, але й *ex vivo* на пухлинній тканині хворих на РПЗ.
5. У заключному розділі дисертації при обговоренні результатів більше уваги бажано було приділити зіставленню отриманих з відомостями літератури.

У порядку дискусії бажано почути відповідь на деякі запитання:

1. Чому при дослідженні молекулярно-біологічних особливостей РПЗ Вами обрано саме мікроРНК обумовлений вибір саме мікроРНК-21, -34а та -100?
2. Що відомо з даних літератури про використання циркулюючих мікроРНК для моніторингу перебігу РПЗ та визначення чутливості до ПТ?
3. Чи може бути використана ідентифікована при виконанні дисертаційного дослідження панель мікроРНК для прогнозування агресивності перебігу РПЗ високого ризику прогресії?

Відповідність дисертації встановленим вимогам, які передбачені для здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD)

Дисертаційне дослідження Палія Максима Ігоровича на тему «Удосконалення променевої терапії хворих на рак передміхурової залози з урахуванням клініко-лабораторних та молекулярно-біологічних показників», представлене на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина» є самостійною завершеною науковою працею, що містить новітні наукові положення, які обґрунтовані отриманими результатами і розв'язують важливу проблему сучасної онкології – підвищення ефективності лікування хворих на РПЗ шляхом індивідуалізації призначення ПТ на підставі оцінки клініко-лабораторних та молекулярно-біологічних показників. За методичним рівнем виконання, обсягом проведених досліджень, науковою новизною результатів, повнотою публікацій матеріалів дослідження, їх апробації на наукових конференціях дисертаційне дослідження відповідає наказу МОН України «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» від 12 січня 2017 р. №40 та положенню Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» (зі змінами, внесеними згідно із постановою Кабінету Міністрів України №341 від 21.03.2022р. та постановою Кабінету Міністрів України №502 від 19.05.2023р.), а його автор заслуговує присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Рецензент

доктор біологічних наук,

старший дослідник,

завідувачка лабораторії механізмів

медикаментозної резистентності

Інституту експериментальної патології,

онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького

Національної академії наук України

Наталія ЛУК'ЯНОВА