

РЕЦЕНЗІЯ

доктора медичних наук наук, провідного наукового співробітника
Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є.
Кавецького НАН України

Коноваленка Володимира Федоровича

на дисертаційну роботу

Мартинюк Олени Михайлівни

**«Прогностичне та предиктивне значення CXCL13 при раку грудної залози
у пацієнток молодого віку»,**
подану на здобуття ступеня доктора філософії
з галузі знань 22 «Охорона здоров'я»
зі спеціальності 222 «Медицина»

Актуальність теми дисертації

Рак грудної залози (РГЗ) стабільно посідає одне з провідних місць у структурі онкологічної захворюваності та смертності жіночого населення, залишаючись гострою медико-соціальною проблемою. Особливу тривогу сучасної клінічної онкології викликає тенденція до омолодження контингенту хворих. У пацієнток молодого віку РГЗ найчастіше вирізняється агресивним фенотипом, високим проліферативним потенціалом та несприятливим прогнозом.

Попри значний прогрес у персоналізації лікування, стандартних клініко-морфологічних критеріїв часто недостатньо для точної стратифікації хворих та прогнозування відповіді на системну терапію. У цьому контексті дослідження пухлинного мікрооточення, зокрема хемокіну CXCL13, що координує протипухлинну імунну відповідь та формування третинних лімфоїдних структур, є надзвичайно перспективним. Суперечливість наявних літературних даних щодо ролі CXCL13, особливо у пацієнток молодого віку, визначає високу актуальність, своєчасність та безперечне практичне значення представленої роботи для розробки нових прогностичних алгоритмів та оптимізації лікувальних стратегій.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Представлена дисертація виконана відповідно до наукових напрямів Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є.

Кавецького НАН України. Експериментально-клінічна база дослідження охоплює розробки Відділу моніторингу пухлинного процесу та дизайну терапії. Матеріали дисертаційного доробку увійшли до звітів двох важливих науково-дослідних тем установи. Перша з них стосується оптимізації допомоги пацієнткам молодого віку: «Розроблення та валідація технології комплексного лікування на рак молочної залози хворих молодого віку» (роки виконання 2022–2023, державний реєстраційний номер 0122U201203). Друга тема, в межах якої авторка продовжує науковий пошук, присвячена біології пухлин: «Стрес-індуковані фактори пухлинного мікрооточення як драйвери ризику прогресії раку молочної залози» (період виконання 2024–2028, державний реєстраційний номер 0124U000078).

Апробація результатів дисертації

Результати проведених досліджень пройшли широку публічну апробацію на високому міжнародному та вітчизняному рівнях. Зокрема, ключові результати доповідалися й обговорювалися на авторитетних наукових форумах: European Breast Cancer Conference (EBCC-13, Барселона, 2022; EBCC-14, Мілан, 2024), St. Gallen International Breast Cancer Conference (Відень, 2023 та 2025 роки), Masterclass in Clinical Oncology (Варезе, Італія, 2023), а також на українській конференції з міжнародною участю «UPTODATE 4.0 +МОЛЕКУЛЯРНІ ЗУСТРІЧІ» (Київ, 2023).

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів

Дисертаційне дослідження Олени Михайлівни Мартинюк містить вагомі, науково обґрунтовані результати, що мають високу наукову новизну. Авторкою вперше здійснено комплексне патогенетичне оцінювання хемокіну CXCL13 як потенційного прогностичного та предиктивного маркера РГЗ у жінок молодого віку. У роботі вперше аргументовано наявність чіткої кореляції між рівнем тканинної експресії CXCL13 та ключовими клініко-патологічними параметрами хвороби, зокрема її стадією, імуногістохімічним підтипом карциноми та чутливістю пухлини до неoad'ювантної поліхіміотерапії. Науково обґрунтовано та доведено існування взаємозв'язку між експресією

зазначеного хемокіну, рівнями мікроРНК-186-5p та мікроРНК-26b-5p і загальним потенціалом агресивності раку. Ці результати мають фундаментальне прогресування хвороби.

Особливу практичну значущість мають дані щодо використання хемокіну CXCL13 як предиктивного маркера, що дає змогу прогнозувати індивідуальну чутливість пухлини до антрацикліновмісної неoad'ювантної поліхіміотерапії. Це створює надійне підґрунтя для вибору оптимальних схем системного лікування ще на доопераційному етапі. Розроблені рекомендації мають безпосередній практичний інтерес для клінічних онкологів та хіміотерапевтів. Результати дослідження успішно впроваджено в роботу профільних онкологічних установ охорони здоров'я України, а також у навчальний процес медичних ЗВО та інститутів післядипломної освіти при підготовці та підвищенні кваліфікації лікарів-онкологів.

Особистий внесок здобувача

Усі ключові етапи планування, організації та безпосереднього виконання дисертаційного дослідження здійснені за визначальної та особистої участі Мартинюк Олени Михайлівни. У співпраці з науковим керівником авторкою було розроблено загальну концепцію, методологічні підходи та покроковий дизайн наукової роботи, сформульовано її провідну мету та конкретні завдання. Здобувачка самостійно реалізувала масштабний патентно-інформаційний пошук, детально проаналізувавши сучасний масив світової та вітчизняної літератури з обраної тематики пухлинного мікрооточення.

Практичний складник дослідження повністю базується на особистій праці дисертантки. Вона безпосередньо координувала та брала участь у плануванні лікувальних курсів неoad'ювантної терапії для пацієнток на РГЗ. На основі власноруч зібраного та систематизованого клінічного матеріалу Олена Михайлівна Мартинюк розробила оригінальні критерії прогнозування перебігу неопластичного процесу. Весь отриманий масив цифрових даних був підданий авторкою глибокому математико-статистичному аналізу, що гарантує високу репрезентативність та достовірність фінальних висновків. Окрім того,

дослідниця особисто забезпечила трансфер наукових результатів у практичну сферу. У дисертації відсутні запозичення ідей чи експериментальних даних співавторів публікацій, що підтверджує повну самостійність виконання роботи та безумовну академічну доброчесність автора.

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

Представлена дисертаційна робота є цілісною, завершеною науковою працею, виконаною на високому методологічному та сучасному технологічному рівні. Високий ступінь обґрунтованості сформульованих автором положень і висновків базується на системному аналізі репрезентативного клінічного матеріалу та коректному поєднанні різнопланових дослідницьких підходів.

Надійність отриманих результатів забезпечена застосуванням верифікованого комплексу діагностичних методів. Сюди увійшли ретельний клініко-анамнестичний моніторинг перебігу РГЗ (оцінка стадіювання, стану регіонарного лімфоколектору, вираженості лікувального патоморфозу та показників довготривалої виживаності), обов'язкова гістологічна верифікація пухлин, а також високоспецифічні молекулярні методи оцінки експресійного профілю мікроРНК за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Синтез цих підходів дозволив дисертантці отримати внутрішньо узгоджені дані з чітким клінічним підтвердженням. Сформульовані закономірності спираються на стабільні, математично доведені кореляції між рівнями експресії мікроРНК-26b-5p і мікроРНК-186-5p та ключовими характеристиками малігнізації, включаючи метастатичний потенціал, ступінь анаплазії пухлини та відповідь на неоад'ювантне системне лікування. Матеріали мають виражену практичну спрямованість. Належний етико-правовий рівень виконання НДР і достовірність первинної документації підтверджено офіційним позитивним висновком комісії з біоетики ІЕПОР ім. Р. Є. Кавецького НАН України (протокол № 2 від 10.02.2026 р.).

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

Оцінюючи рівень представлення результатів дисертації у наукових виданнях, слід насамперед відзначити вагому інтеграцію дослідження у глобальний науковий простір. Матеріали Олени Михайлівни Мартинюк пройшли строгий аудит, результатом якого став вихід 3 повнотекстових публікацій у виданнях, що входять до міжнародної реферативної бази Scopus. Це свідчить про безумовне визнання методики та результатів автора на світовому рівні.

На вітчизняному рівні ключові розробки представлені у фаховій періодиці, затвердженій МОН України, та в інших профільних журналах. Загалом за матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових праць. Окрім розгорнутих статей, короткий зміст окремих етапів дослідження було оприлюднено у збірниках наукових форумів (у вигляді тез доповідей). Публікації повністю охоплюють наукову новизну та практичні рекомендації дисертації, написані без залучення стороннього плагіату та з суворим дотриманням норм видавничої етики.

Аналіз структури роботи та загальна оцінка дисертації

Рецензована дисертація О. М. Мартинюк побудована за традиційним архітектонічним принципом, має чітку внутрішню логіку та послідовну послідовність викладу наукового матеріалу. Загальний обсяг дисертаційного тексту розгорнуто на 143 сторінках машинопису. Для кращого сприйняття та наочності складних лабораторно-аналітичних даних авторка систематизувала матеріал у вигляді 8 таблиць та 53 рисунків. Структура праці включає всі обов'язкові елементи: анотацію, вступ, огляд наукової літератури, методологічний розділ, чотири розділи власних досліджень, узагальнення, висновки та список бібліографічних джерел з 137 найменувань.

У «Вступі» дисертантка подає розгорнуту медико-соціальну та клінічну аргументацію актуальності обраного напрямку, формулює головну мету, низку взаємопов'язаних завдань, а також чітко визначає наукову новизну, прикладний потенціал та свій особистий внесок.

Розділ 2 детально описує матеріали та методи дослідження. Тут вичерпно представлено критерії відбору пацієнток, дизайн формування клінічних груп, а також технічні нюанси застосованих імуноморфологічних, молекулярно-біологічних та математико-статистичних технологій верифікації.

Основний масив власних результатів дисертантки диференційований у чотирьох наступних розділах. Розділ 3 присвячений ретроспективному вивченню клініко-морфологічного профілю РГЗ у жінок різних вікових груп, де особливу увагу приділено саме біологічній агресивності пухлин у молодих пацієнток залежно від їхнього молекулярного підтипу.

У Розділі 4 дослідниця фокусується на імунному мікрооточенні пухлини. На основі аналізу тканинної експресії хемокіну CXCL13 доведено його вікові відмінності та обґрунтовано високу прогностичну цінність для клінічного застосування.

Розділ 5 демонструє молекулярно-генетичний рівень роботи, де аргументовано роль пухлиноасоційованих мікроРНК-26b-5p та мікроРНК-186-5p як малоінвазивних молекулярних предикторів, здатних прогнозувати відповідь пухлини на неоад'ювантну хіміотерапію.

Експертне обговорення та синтез отриманих результатів здійснено у Розділі 6. Важливим практичним досягненням автора тут є створення оригінального клінічного алгоритму ведення хворих, орієнтованого на доопераційну стратифікацію пацієнток молодого віку за ступенем чутливості до антрацикліновмісних схем лікування та ризиком рецидивування.

Підсумкові висновки роботи повністю відповідають поставленим завданням, є репрезентативними та логічно випливають із розрахунків. З огляду на зазначене, дисертаційне дослідження Мартинюк Олени Михайлівни є повністю завершеною, цілісною та самостійною науковою працею, яка цілком задовольняє вимоги до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю «Онкологія».

Відсутність (наявність) порушення академічної доброчесності

Під час експертного аналізу дисертаційної роботи Мартинюк Олени Михайлівни на тему «Прогностичне та предиктивне значення CXCL13 при раку грудної залози у пацієнок молодого віку» особливу увагу було приділено перевірці рукопису на відповідність принципам наукової етики. Згідно з офіційними даними спеціалізованого програмного комплексу, який використовується для виявлення текстових збігів та некоректних запозичень, представлена праця характеризується високим рівнем унікальності.

Електронні звіти антиплагіатної системи переконливо свідчать про відсутність у тексті ознак неправомірного використання інтелектуальної власності інших авторів чи порушень законодавства про авторське право. Усі представлені клінічні, лабораторні та статистичні результати є автентичними. Робота є результатом особистої праці здобувачки, що дає повні підстави констатувати належний рівень оригінальності дисертації та її повну відповідність усім нормативним вимогам щодо академічної доброчесності.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача

Оцінюючи оформлення дисертації, слід зазначити, що вона повністю відповідає стандартам, затвердженим Наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 р. Представлена праця виконана на високому науковому рівні, а принципових зауважень стосовно її суті, структури чи достовірності отриманих результатів немає. Водночас під час детального ознайомлення з матеріалами виникли деякі непринципові **зауваження** та побажання, які жодним чином не знижують загальну високу оцінку дослідження:

1. У роботі недостатньо детально висвітлено молекулярні механізми взаємодії CXCL13 із компонентами пухлинного мікрооточення та сигнальними шляхами, залученими до формування хіміорезистентності РГЗ.

2. Перспективним виглядало б проведення багатофакторного аналізу із включенням досліджених молекулярних маркерів поряд із класичними клініко-патологічними характеристиками пухлинного процесу.

3. Окремі рисунки та графічні матеріали перевантажені статистичними позначеннями, що ускладнює їх сприйняття читачем.

З метою глибшого розкриття окремих аспектів роботи, у ході подальшої наукової дискусії під час захисту хотілося б почути відповіді на такі **запитання**:

1. Чи можливий вплив супутніх гормональних та репродуктивних факторів на експресію CXCL13 у хворих на РГЗ молодого віку?

2. У роботі показано, що рівень CXCL13 та досліджуваних мікроРНК асоційований із відповіддю на антрацикліновмісну неоад'ювантну терапію. Якщо Ваші маркери заздалегідь прогнозують первинну резистентність пухлини до антрациклінів, яку альтернативну клінічну тактику чи схему лікування Ви рекомендуєте розглянути для таких пацієнток молодого віку?

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

На підставі комплексного аналізу рецензованої наукової праці Мартинюк Олени Михайлівни на тему «Прогностичне та предиктивне значення CXCL13 при раку грудної залози у пацієнток молодого віку» можна констатувати, що вона є фундаментальним, цілісним та повністю завершеним дослідженням. Робота базується на репрезентативному фактичному матеріалі, виконана із залученням сучасного лабораторного інструментарію та має очевидну науково-практичну цінність для клінічної онкології. Матеріали дисертації оприлюднені в наукових виданнях у повному обсязі та підготовлені з абсолютним дотриманням правил академічної етики і доброчесності.

У ході виконання дослідження здобувачка проявила себе як висококваліфікований фахівець із глибокою теоретичною ерудицією, здатний автономно формулювати та успішно розв'язувати складні завдання сучасної медичної науки. Прикладне значення отриманих результатів підтверджено їхнім успішним трансфером у практичну діяльність вітчизняних онкологічних установ.

За рівнем актуальності, глибиною наукового пошуку, обґрунтованістю висновків та ступенем апробації дисертаційна робота повністю задовольняє

всім критеріям чинного законодавства. Зокрема, праця відповідає вимогам Наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а також усім критеріям «Порядку присудження ступеня доктора філософії...», затвердженого Постановою КМУ № 44 від 12.01.2022 р. (з урахуванням чинних нормативних змін згідно з Постановами КМУ № 341 від 21.03.2022 р. та № 502 від 19.05.2023 р.).

Резюмуючи викладене, Мартинюк Олена Михайлівна беззаперечно заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (галузь знань 22 «Охорона здоров'я»).

Резензент

доктор медичних наук,
провідний науковий
співробітник відділу
моніторингу пухлинного процесу
та дизайну терапії ІЕПОР
ім.Р.Є.Кавецького НАН України

Володимир КОНОВАЛЕНКО