

РЕЦЕНЗІЯ

**кандидата біологічних наук, старшого наукового співробітника лабораторії
молекулярних механізмів трансформації клітин Інституту
експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького
НАН України**

Ковалевської Лариси Миколаївни

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

Сучасна парадигма онкології базується на розумінні того, що прогресування неопластичного процесу залежить не лише від генетичного профілю пухлинної клітини, а й від її взаємодії з імунним мікрооточенням. Пошук молекулярних маркерів, здатних одночасно відображати біологічну агресивність новоутворення та стан локального імунітету, є пріоритетним напрямом наукових пошуків.

Рецензована робота присвячена комплексному вивченню хемокінової системи CXCL13, яка відіграє ключову роль у рекрутингу імунокомпетентних клітин та модулюванні мікрооточення пухлини. Наукова актуальність дослідження підсилюється тим, що роль CXCL13 при РГЗ у жінок молодого віку (групи найвищого ризику) наразі залишається маловивченою та дискусійною. Таким чином, наукове обґрунтування прогностичного і предиктивного значення цього хемокіну є вкрай актуальним завданням, вирішення якого дозволить розширити фундаментальні уявлення про імунобіологію раку грудної залози (РГЗ) та закладе теоретичне підґрунтя.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Дисертаційне дослідження є ваговою складовою планових наукових пошуків, які проводяться у відділі моніторингу пухлинного процесу та дизайну

терапії Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАН України. Фактичний матеріал та наукові узагальнення дисертації безпосередньо інтегровані у виконання двох фундаментальних та прикладних науково-дослідних робіт. Зокрема, авторка брала безпосередню участь у виконанні теми «Розроблення та валідація технології комплексного лікування на рак молочної залози хворих молодого віку» (термін виконання: 2022–2023 рр., № держреєстрації 0122U01203). Окрім цього, концепція дисертації є логічним продовженням поточної НДР «Стрес-індуковані фактори пухлинного мікрооточення як драйвери ризику прогресії раку молочної залози» (розрахованої на 2024–2028 рр., № держреєстрації 0124U000078).

Апробація результатів дисертації

Важливим свідченням надійності та актуальності дисертаційних положень є їх представлення світовій онкологічній спільноті. Здобувачка презентувала результати на масштабних європейських майданчиках, серед яких 18-та та 19-та Міжнародні конференції з раку молочної залози у Санкт-Галлені (Відень, 2023, 2025), Європейські конференції з раку грудної залози (EBCC-13 в Іспанії та EBCC-14 в Італії), італійський майстер-клас із клінічної онкології у Варезе (2023) та провідний український науково-практичний форум «UPTODATE 4.0 +МОЛЕКУЛЯРНІ ЗУСТРІЧІ» (2023).

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів

Наукова праця Мартинюк Олени Михайлівни характеризується вагомим теоретичним та практичним внеском у сучасну молекулярну онкологію. Авторкою сформульовано низку оригінальних положень, які суттєво поглиблюють фундаментальні уявлення про молекулярні тригери прогресування РГЗ у пацієнток молодого віку.

Наукова цінність роботи полягає у проведенні системного аналізу експресії хемокіну CXCL13 у неопластичних тканинах, що дозволило виявити його специфічні патерни залежно від характеру клінічного перебігу та молекулярно-біологічного профілю пухлини. Особливої уваги заслуговує розкриття

механізмів взаємодії між змінами експресії CXCL13 та мікроРНК-26b-5p і мікроРНК-186-5p. Доведено, що цей молекулярний тандем безпосередньо асоційований із критеріями біологічної агресивності новоутворення. Отримані дані дозволяють по-новому оцінити роль пухлинного мікрооточення у процесах малігнізації та формуванні резистентності до стандартних схем терапії.

Практичне значення результатів дослідження

Головна практична значущість дисертаційного дослідження Олени Михайлівни Мартинюк полягає у створенні й оптимізації алгоритму ведення пацієнток молодого віку із найбільш прогностично складним, люмінальним Б підтипом РГЗ. Застосування цього алгоритму спрямоване на пряме підвищення ефективності та якості лікування даної когорти хворих.

Доведено доцільність впровадження визначення CXCL13 як об'єктивного прогностичного і предиктивного критерію в закладах практичної охорони здоров'я. Отримані результати відкривають перспективи для конструювання нових мультимаркерних діагностичних панелей та персоналізованого оцінювання ймовірності відповіді на неoad'ювантне лікування. Матеріали дисертації є вагомим внеском у розвиток вітчизняної персоналізованої онкології і можуть слугувати методологічною базою для подальших фундаментально-клінічних розробок у галузі дослідження пухлинного мікрооточення, а також успішно використовуються при викладанні відповідних освітніх модулів для фахівців онкологічного профілю.

Особистий внесок здобувача

Представлена наукова праця є результатом самостійного дослідження Олени Михайлівни Мартинюк. Роль наукового керівника обмежувалася загальним консультуванням на етапі визначення мети, завдань та методологічного планування дослідження. Дисертантка особисто виконала бібліографічний та патентно-інформаційний пошук, здійснивши критичний аналіз наукових джерел за темою роботи.

Здобувачка брала безпосередню участь у клінічній частині дослідження, зокрема у плануванні й моніторингу проведення курсів неoad'ювантної терапії у хворих на РГЗ. Нею особисто було сформовано базу клініко-патологічних даних, розроблено нові молекулярні прогностичні критерії, а також самостійно виконано статистичну та математичну обробку отриманих результатів. Важливим етапом роботи, здійсненим особисто авторкою, є успішне впровадження розроблених алгоритмів у повсякденну клінічну практику профільних онкологічних установ. Слід зазначити, що у дисертаційній роботі використано лише ті результати, які були отримані авторкою особисто, без залучення сторонніх наукових ідей чи інтелектуального доробку співавторів спільних праць.

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

Дисертація Олени Михайлівни Мартинюк повністю відповідає критеріям академічної достовірності та обґрунтованості. Логіка побудови дослідження, достатній обсяг вибірки пацієнток, а також залучення сучасного математико-статистичного апарату для обробки цифрових масивів гарантують точність та відтворюваність усіх сформульованих рекомендацій. Програма досліджень охоплює широкий набір валідованих інструментів *in silico* та *ex vivo*. Методологічний арсенал включає загальноклінічну оцінку онкологічного статусу хворих (визначення розповсюдженості пухлинного процесу, ураження регіонарних лімфовузлів, оцінювання ступеня лікувального патоморфозу та аналіз виживаності), морфологічний аналіз пухлинної тканини та молекулярно-генетичне тестування рівнів регуляторних мікроРНК методом ПЛР.

Обрані методи є абсолютно адекватними поставленим завданням. Математично доведено існування стійких асоціацій між експресією мікроРНК-26b-5p, мікроРНК-186-5p та фундаментальними клініко-морфологічними детермінантами перебігу РГЗ (зокрема стадією захворювання, наявністю локорегіонарних та віддалених метастазів, а також ступенем чутливості пухлини до доопераційної поліхіміотерапії). Висновки дисертації логічно

випливають із результатів експериментів, не викликають сумнівів та є цілком аргументованими. Робота пройшла належну експертну оцінку, а дотримання прав пацієнтів та біоетичних норм верифіковано Комісією з біоетики ІЕПОР ім. Р. Є. Кавецького НАН України (протокол № 2 від 10.02.2026 р.).

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

Друковані праці здобувачки повною мірою відображають весь обсяг, логіку та фінальні висновки дисертаційного дослідження. Загальний науковий доробок Олени Михайлівни Мартинюк за темою дисертації налічує 13 публікацій, основне змістове навантаження припадає на 6 повнотекстових статей. Важливо підкреслити високу якість оприлюднених матеріалів: половина з цих статей (а саме 3 роботи) опублікована в авторитетних міжнародних журналах, що індексуються наукометричними базами Scopus чи Web of Science. Національний рівень репрезентації забезпечено публікацією 1 статті у провідному фаховому виданні з чинного переліку МОН України, а також 2 статті у додаткових профільних періодичних виданнях нашої держави. Апробаційний складник дослідження належним чином зафіксований у формі 7 тез доповідей на з'їздах та конференціях різного рівня, що повністю задовольняє вимоги до дисертаційних робіт.

Аналіз структури роботи та загальна оцінка дисертації

Робота Олени Михайлівни Мартинюк є зразком класичного компонування наукового тексту, де кожен наступний розділ є методологічним продовженням попереднього. Дисертація викладена на 143 сторінках, містить анотацію, вступну частину, огляд літератури, опис матеріалів і методів, розділи власних досліджень, аналітичне узагальнення, висновки та список використаних джерел. Науковий матеріал чудово ілюстрований: у тексті органічно інтегровано 53 рисунки та 8 таблиць, що дозволяє наочно оцінити динаміку лабораторних та статистичних показників. Бібліографія включає 137 високоякісних першоджерел, значна частина яких репрезентує сучасний

світовий фонд наукометричної періодики, що підтверджує глибоку інформаційну обізнаність здобувачки.

У «Вступі» бездоганно висвітлено наукову задачу щодо покращення результатів лікування РГЗ у жінок молодого віку, чітко поставлено мету та детерміновано особисту роль автора у виконанні НДР.

Методологічний інструментарій, деталізований у Розділі 2, повністю релевантний меті роботи. Авторкою підібрано адекватний комплекс клініко-лабораторних, молекулярно-генетичних та статистичних методів аналізу клінічного матеріалу.

Клініко-експериментальний блок (Розділи 3–5) розкриває патогенетичні закономірності перебігу хвороби. Здобувачка успішно поєднала аналіз загальних клініко-морфологічних характеристик пухлин із вивченням цитокінового профілю мікрооточення (зокрема CXCL13). Особливу увагу в межах цього блоку привернув Розділ 5, де на молекулярному рівні обґрунтовано використання пухлиноасоційованих мікроРНК-26b-5p та мікроРНК-186-5p як малоінвазивних маркерів-предикторів для оцінки ефективності хіміотерапії.

Завершальний Розділ 6 присвячено критичному порівнянню власних результатів із даними світових онкологічних шкіл. Саме тут презентовано прикладний алгоритм стратифікації хворих молодого віку (зокрема люмінального Б підтипу) для прогнозування їхньої резистентності до антрацикліновмісної неoad'ювантної поліхіміотерапії.

Сформульовані у фіналі висновки є конкретними, лаконічними та повністю корелюють із завданнями дослідження. Кваліфікаційна праця Мартинюк Олени Михайлівни є зрілою, завершеною роботою, має високий рівень наукової новизни і очевидною цінністю для практичної медицини, що дозволяє характеризувати її як таку, що повністю відповідає нормативним вимогам МОН України до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії.

Відсутність (наявність) порушення академічної доброчесності

Аналіз кваліфікаційної праці О. М. Мартинюк дозволяє зробити висновок про бездоганне дотримання авторкою норм наукової етики та правил

академічної доброчесності. Матеріали експертного висновку профільної установи підтверджують, що в дисертаційному дослідженні повністю відсутні прояви фабрикації, фальсифікації даних чи неправомірного привласнення результатів чужих наукових пошуків.

Текст дисертації демонструє високу культуру наукового цитування: всі ідеї, концепції та фактичні дані, запозичені з вітчизняних та закордонних першоджерел, супроводжуються точними й коректними посиланнями на першоавторів. Представлені до захисту наукові положення, що стосуються прогностичної ролі хемокіну CXCL13 при РГЗ, є продуктом виключно самостійного дослідницького процесу здобувачки. Рукопис є цілком оригінальною, самостійною працею, яка не викликає жодних зауважень етичного чи правового характеру.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача

Оформлення дисертаційного дослідження Олени Михайлівни Мартинюк повністю узгоджується з чинними нормативними вимогами (Наказ МОН України від 12.01.2017 р. № 40). Рецензована праця є зрілою та самостійною, суттєвих зауважень до її методології, змісту чи викладу фактичного матеріалу немає. Виявлені поодинокі редакційні та текстуальні нюанси мають рекомендаційний характер і не впливають на позитивні висновки. Водночас, низка **зауважень** спрямована на спрямування подальшої дослідницької траєкторії авторки:

1. Доцільно було б розширити обговорення отриманих результатів у контексті сучасних мультиоміксних підходів (transcriptomics/immune profiling), які активно використовуються для стратифікації РГЗ.

2. У дисертації доцільно було б більш детально розмежувати предиктивну та прогностичну роль досліджених мікроРНК у різних клінічних сценаріях.

3. Доцільним є розширення обговорення потенційної взаємодії CXCL13 із імунними клітинами (В-лімфоцити, Tfh), що могло б поглибити біологічну інтерпретацію результатів.

Разом з тим, для повноти представлення результатів та в межах наукової полеміки, здобувачці пропонується відповісти на кілька **запитань**:

1. Чи є на вашу думку сенс в подальшому проводити валідацію отриманих результатів на незалежних когортах пацієнтів?

2. Чи маєте ви можливість в подальшому для підтвердження прогностичного та предиктивного значення CXCL13 та мікроРНК, що беруть участь в регуляції його експресії, провести оцінку виживаності хворих з урахуванням показників експресії зазначених маркерів?

3. Зважаючи на отримані Вами дані, чи доцільно використовувати визначення рівнів CXCL13 у динаміці (після операції та під час ад'ювантної терапії) як клінічний маркер для моніторингу раннього рецидиву захворювання?

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

Аналіз представленої рукопису Мартинюк Олени Михайлови за темою «Прогностичне та предиктивне значення CXCL13 при раку грудної залози у пацієнток молодого віку» засвідчує його повну відповідність державним стандартам та критеріям атестації наукових кадрів.

За своєю актуальністю, обсягом виконаних експериментально-клінічних етапів, новизною отриманих закономірностей, статистичною достовірністю результатів, повнотою їх висвітлення у фаховій пресі та рівнем публічної апробації представлена праця бездоганно відповідає вимогам Наказу Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 р. № 40 щодо оформлення дисертацій. Робота також цілком задовольняє норми чинного «Порядку присудження ступеня доктора філософії...», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 р. № 44 (зі змінами згідно з

Постановами Кабінету Міністрів України № 341 від 21.03.2022 р. та № 502 від 19.05.2023 р.).

Кваліфікаційна праця є зразком наукового пошуку в галузі персоналізованої онкології, не містить ознак порушення академічної доброчесності, а її результати вже інтегровані в практику закладів охорони здоров'я України. З огляду на зазначене, Мартинюк Олена Михайлівна заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії зі спеціальності 222 «Медицина» (галузь знань 22 «Охорона здоров'я»).

Рецензент

Кандидат біологічних наук,
старший дослідник, старший
науковий співробітник
лабораторії молекулярних
механізмів трансформації клітин
Інституту експериментальної
патології, онкології і радіобіології
ім. Р.Є.Кавецького НАН України.

Лариса КОВАЛЕВСЬКА

Підпис Лариси Ковалевської засвідчую:

Вчений секретар Інституту
експериментальної
онкології і радіобіології
ім. Р.Є.Кавецького НАН України.



Людмила МАКОВЕЦЬКА