

ВІДГУК

**офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, в.о.
директора Інституту радіаційної гігієни та епідеміології, завідуючого
відділом радіоіндукованих онкологічних захворювань ДУ «Національний
науковий центр радіаційної медицини гематології та онкології НАМН
України»**

ЛИТВИНЕНКА ОЛЕКСАНДРА ОЛЕКСАНДРОВИЧА

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 роботи

Рак грудної залози залишається однією з найважливіших медико-соціальних проблем сучасної онкології, що обумовлено його високою поширеністю, тенденцією до зростання захворюваності та значним внеском у структуру онкологічної смертності жіночого населення. Особливе занепокоєння викликає збільшення кількості випадків захворювання серед жінок молодого віку, у яких пухлини, як правило, характеризуються більш агресивним клінічним перебігом, високою проліферативною активністю, несприятливими молекулярно-біологічними особливостями та менш сприятливим прогнозом порівняно з пацієнтками старших вікових груп.

Незважаючи на суттєвий прогрес у розвитку молекулярної діагностики та персоналізованого лікування, можливості прогнозування перебігу захворювання й оцінки ефективності системної терапії залишаються недостатніми. Це визначає необхідність пошуку нових біомаркерів, здатних більш точно характеризувати біологічні властивості пухлини, прогнозувати ризик прогресування та дозволяти індивідуалізувати лікувальну тактику.

Останніми роками значна увага приділяється дослідженню пухлинного мікрооточення, яке відіграє ключову роль у формуванні злоякісного фенотипу, регуляції місцевої імунної відповіді, ангіогенезу, процесів інвазії та метастазування. Серед компонентів мікрооточення особливий інтерес викликає

хемокін CXCL13, який бере участь у рекрутингу імунокомпетентних клітин, формуванні третинних лімфоїдних структур та модулюванні протипухлинного імунітету. Водночас, літературні дані щодо його прогностичного та предиктивного значення при раку грудної залози залишаються неоднозначними, особливо стосовно пацієнток молодого віку.

У зв'язку з цим, комплексне дослідження експресії CXCL13, її взаємозв'язку з клініко-патологічними характеристиками пухлини, відповіддю на лікування та виживаністю хворих є своєчасним і має важливе практичне значення. Отримані результати можуть сприяти удосконаленню системи стратифікації пацієнток, оптимізації прогнозування перебігу захворювання та впровадженню персоналізованих підходів до лікування раку грудної залози.

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: «Розроблення та валідація технології комплексного лікування на рак молочної залози хворих молодого віку» (2022-2023, номер держреєстрації 0122U201203), та «Стрес-індуковані фактори пухлинного мікрооточення як драйвери ризику прогресії раку молочної залози» (2024-2028, номер держреєстрації 0124U000078).

Наукова новизна одержаних результатів

Дисертаційна робота Мартинюк Олени Михайлівни містить низку нових науково обґрунтованих положень, що розширюють сучасні уявлення про молекулярні механізми розвитку та прогресування раку грудної залози у жінок молодого віку. Автором отримано нові дані щодо особливостей експресії CXCL13 у пухлинній тканині залежно від клінічного перебігу захворювання та молекулярно-біологічних характеристик новоутворення. Встановлено зв'язок між порушеннями експресії CXCL13, профілем мікроРНК-26b-5p і мікроРНК-186-5p та показниками біологічної агресивності пухлини, що поглиблює

існуючі знання про роль компонентів пухлинного мікрооточення у формуванні злоякісного фенотипу та відповіді на протипухлинну терапію.

Практичне значення одержаних результатів

Практичне значення дисертаційної роботи полягає у науковому обґрунтуванні доцільності використання CXCL13 як перспективного прогностичного і предиктивного маркера у хворих на рак грудної залози молодого віку. Отримані результати створюють передумови для впровадження персоналізованого підходу до оцінки прогнозу, вибору оптимальної лікувальної тактики та прогнозування ефективності антрациклінвмісної неоад'ювантної поліхіміотерапії. Запропонований Оленою Михайлівною Мартинюк алгоритм оцінки клініко-патологічних і молекулярних показників має практичний інтерес для лікарів-онкологів, а результати дослідження можуть бути використані на практиці при розробці нових діагностичних панелей, у післядипломній медичній освіті при підготовці спеціалістів онкологів та подальших фундаментальних і клінічних дослідженнях у галузі персоналізованої онкології.

Особистий внесок здобувача

Процес організації та реалізації цього наукового проекту від самого початку і до завершальних етапів відбувався за безпосередньої та визначальної участі авторки. Спільно зі своїм науковим керівником вона здійснила важливу підготовчу роботу: чітко окреслила головну мету дослідження, сформулювала конкретні завдання, які необхідно було вирішити, а також детально продумала загальну концепцію, дизайн та покроковий план подальших наукових дій. На етапі теоретичного обґрунтування Олена Михайлівна виконала великий обсяг роботи із самостійного пошуку інформації у відкритих наукових джерелах. Вона детально вивчила наявні патенти та проаналізувала значний масив сучасної наукової літератури, що дозволило їй глибоко зануритися у проблематику та оцінити поточний стан розв'язання обраної медичної проблеми. Практична частина роботи також повністю базується на особистому трудовому внеску дослідниці. Вона безпосередньо розробляла та контролювала проведення лікувальних курсів неоад'ювантної терапії для пацієнток із

діагностованим раком грудної залози. Завдяки власноруч зібраним клінічним даним, їй вдалося виявити та обґрунтувати нові критерії, що дозволяють прогнозувати перебіг хвороби. Отриманий масив цифрових даних авторка самостійно піддала ретельній математичній та статистичній обробці, що забезпечило високу вірогідність усіх сформульованих висновків. Окремо слід підкреслити високу практичну цінність проведеної роботи. Створені авторкою підходи та рекомендації були успішно перенесені в реальну медичну практику. Наукові ідеї чи експериментальні дані інших дослідників або співавторів спільних друкованих праць у цій роботі не використовувалися, що підтверджує абсолютну академічну доброчесність та самостійність дисертантки.

Апробація результатів дисертації

Результати власних досліджень Мартинюк Олени Михайлівни були представлені на низці міжнародних та вітчизняних конференцій, серед яких: European Breast Cancer Conference EBCC-13, 16-18 November, Barselona, 2022), 18th St. Gallen International Breast Cancer Conference (15th - 18th March, Vienna, 2023), «UPTODATE 4.0 +МОЛЕКУЛЯРНІ ЗУСТРІЧІ» (23-24 листопада, Київ, 2023), Masterclass in Clinical Oncology - Summer edition Varese (, 23-27, June 2023, Italy), 14th European Breast Cancer Conference (EBCC-14) (20-22 March, Milan, 2024), 19th St. Gallen International Breast Cancer Conference (12th - 15th March, Vienna, 2025). Таке широке представлення отриманих авторкою результатів дозволило провідним клініцистам та науковцям у сфері онкології не просто ознайомитися із описаними закономірностями та концепціями, а і в подальшому може стати поштовхом для продовження досліджень у напрямку змін пухлинного мікрооточення у хворих на рак грудної залози молодого віку та їх роль при хіміотерапії у неоад'ювантному режимі.

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

Дисертаційна робота є завершеним самостійним науковим дослідженням, виконаним на сучасному науково-методичному рівні, що дозволило досягти

поставленої мети та реалізувати визначені завдання. Отримані наукові положення та висновки характеризуються належним ступенем обґрунтованості та достовірності, що забезпечується використанням комплексного підходу до аналізу клінічного матеріалу та поєднанням клінічних, морфологічних і молекулярно-біологічних методів дослідження.

У роботі застосовано сучасні діагностичні та аналітичні підходи, зокрема клінічну оцінку перебігу раку грудної залози (визначення стадії захворювання, стану регіонарних лімфатичних вузлів, ступеня лікувального патоморфозу та показників виживаності пацієнток), гістологічну верифікацію пухлинного процесу, а також молекулярні методи із визначенням експресії мікроРНК за допомогою ПЛР-аналізу.

Поєднання зазначених методів дозволило отримати узгоджені та клінічно інтерпретовані результати, які відображають взаємозв'язок між молекулярними змінами та перебігом захворювання. Важливо, що результати досліджень демонструють кореляційні зв'язки між рівнями мікроРНК-26b-5p і мікроРНК-186-5p та такими клінічно значущими показниками, як ступінь злоякісності пухлини, наявність метастатичного ураження та ефективність неoad'ювантної хіміотерапії.

Отримані дані мають чітку клінічну спрямованість і можуть бути використані для удосконалення прогнозування перебігу раку грудної залози та оцінки чутливості пухлин до лікування. Достовірність результатів додатково підтверджується відповідністю методології дослідження сучасним вимогам та позитивним висновком комісії з біоетики ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАН України (протокол № 2 від 10.02.2026 р.).

Повнота викладення результатів роботи у наукових публікаціях

Результати, отримані в ході виконання дисертаційної роботи, пройшли ґрунтовну та систематичну апробацію у науковому просторі. Матеріали дослідження були опубліковані у 13 наукових працях. Структура публікацій містить 6 повнотекстових статей, з-поміж яких 1 робота опублікована у провідному вітчизняному фаховому виданні із затвердженого списку МОН

України. Рівень та інтеграцію дослідження у світовий науковий простір підтверджують 3 публікації у журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз Scopus та Web of Science. Додатково, короткий зміст розробок було зафіксовано у вигляді 2 статей у профільних журналах та 8 тез наукових конференцій.

Структура та загальна характеристика роботи

Рецензована дисертаційна робота відзначається чіткою, класичною структурою та послідовним викладом матеріалу, що повністю відповідає логіці наукового пошуку. Текст дисертації розгорнуто на 143 сторінках тексту. Науковий матеріал вдало систематизовано та унаочнено за допомогою 8 таблиць та 53 рисунків, які суттєво полегшують сприйняття складних статистичних та лабораторних даних. Композиційно робота об'єднує такі обов'язкові елементи, як анотація, вступна частина, аналітичний огляд наукової літератури, методологічний блок (матеріали та методи), серія розділів із викладом власних експериментальних результатів, узагальнювальне обговорення, підсумкові висновки, а також бібліографічний список використаних першоджерел.

У «Вступі» авторка здійснює глибоке теоретичне обґрунтування актуальності обраного вектора досліджень, чітко окреслює наукову проблему, що потребує вирішення, та формулює генеральну мету разом із каскадом взаємопов'язаних завдань. Крім того, тут ретельно представлено наукову оригінальність отриманих результатів, відображено їхню практичну затребуваність для сучасної клінічної онкології та чітко диференційовано особистий творчий внесок здобувачки.

Розділ 2 «Матеріали і методи досліджень» присвячений вичерпному опису методологічного підґрунтя роботи. Авторка детально розкриває алгоритми формування когорти пацієнток, описує комплекс використаних клініко-лабораторних та молекулярно-біологічних технологій, а також обґрунтовує

вибір сучасних математико-статистичних методів, що забезпечують високу репрезентативність та математичну точність усіх подальших розрахунків.

Результати власних досліджень, які становлять основне ядро дисертації, логічно розподілені між Розділами 3–6. Експериментально-клінічні етапи розгорнуті за суворою послідовною схемою, де кожен наступний крок впливає з попереднього. Розділ 3 «Ретроспективне дослідження клініко-морфологічних особливостей раку грудної залози у хворих різних вікових груп залежно від молекулярного підтипу новоутворень» містить фундаментальний аналіз історичних та клінічних даних хворих на рак грудної залози. Авторка фокусує увагу на специфіці перебігу захворювання саме у пацієнток молодого віку, проводячи детальну паралель між агресивністю пухлини та її конкретним молекулярним підтипом, що дозволило виявити приховані закономірності розвитку онкопатології.

У розділі 4 «Вікові особливості експресії CXCL13 у тканині раку грудної залози та їх прогностичне і предиктивне значення» дослідниця фокусується на вивченні мікрооточення пухлини, а саме на експресії специфічного цитокіну CXCL13. У цьому блоці детально оцінюється, як змінюється рівень цього маркера залежно від віку жінки, та переконливо доводиться його високе прогностичне і предиктивне значення для прогнозування терапевтичної відповіді.

Розділ 5 «Прогностичне та предиктивне значення пухлиноасоційованих мікроРНК-26b-5p ТА мікроРНК-186-5p у тканині РГЗ хворих молодого віку» розкриває ще глибший, молекулярно-генетичний рівень дослідження. Тут аргументовано роль регуляторних мікроРНК у канцерогенезі та обґрунтовано їхній потенціал як малоінвазивних маркерів-предикторів, що дозволяють заздалегідь оцінити ефективність стандартної неoad'ювантної поліхіміотерапії у молодих пацієнток.

Розділ 6 «Аналіз та узагальнення результатів» є логічним завершенням аналітичної роботи дисертантки. Тут Олена Михайлівна Мартинюк здійснює масштабне інтеграційне обговорення власних результатів, зіставляючи їх із

передовими світовими концепціями та даними сучасної літератури. Важливою прикладною цінністю цього розділу є запропонований авторкою оригінальний клінічний алгоритм ведення молодих пацієнток. Цей інструмент дозволяє практикуючим лікарям проводити точну стратифікацію хворих за групами ризику — виділяти осіб із високою ймовірністю прогресування раку або тих, хто має первинну резистентність до антрацикліновмісної неоад'ювантної поліхіміотерапії, що відкриває шлях до персоналізованого лікування.

Представлені в дисертації узагальнення та висновки чітко відображають ступінь реалізації наміченої мети і послідовно відповідають кожному з вирішених у роботі завдань. Усі підсумкові тези є глибоко аргументованими та органічно впливають із масиву власних аналітичних і статистичних даних, зібраних здобувачкою. Окремої уваги заслуговує список використаної літератури, який охоплює 137 першоджерел. Залучення такої кількості вагомих публікацій у сучасних іноземних наукометричних виданнях демонструє високу інформаційну культуру автора та широту теоретичного підґрунтя роботи.

Таким чином, кваліфікаційне наукове дослідження Мартинюк Олени Михайлівни повною мірою відповідає всім чинним критеріям та стандартам, що висуваються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. Представлена праця є повністю сформованим, самостійним та завершеним дослідженням, результати якого дозволяють ефективно розв'язати актуальну та значущу для охорони здоров'я науково-практичну проблему сучасної онкології. Наукові здобутки роботи характеризуються як високим теоретичним потенціалом, так і очевидною прикріпленістю до реальних потреб практичної медицини.

Відсутність (наявність) порушення академічної доброчесності

Питання дотримання норм академічної доброчесності під час виконання даної кваліфікаційної праці було ретельно вивчено із залученням програмного комплексу контролю текстових збігів. Згідно з наявними матеріалами експертної оцінки електронного документа дисертації на тему «Прогностичне та предиктивне значення CXCL13 при раку грудної залози у пацієнток молодого

віку», жодних суттєвих запозичень або порушень чинного законодавства у сфері авторського права виявлено не було. Звіти системи перевірки підтверджують самостійний характер проведених клініко-лабораторних та аналітичних етапів роботи Мартинюк Олени Михайлівни. Таким чином, є всі підстави констатувати, що винесені на захист наукові положення є автентичними здобутками авторки, а сам текст є оригінальним та вільним від плагіату.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

Дисертаційна робота оформлена згідно з затвердженими вимогами для дисертаційних робіт (наказ МОН України №40 від 12.01.2017). Принципових зауважень щодо оформлення і змісту дисертаційної роботи, а також щодо отриманих результатів немає. В процесі рецензування виявлені наступні **зауваження**, які не впливають на її позитивну оцінку:

1. У тексті «Вступу» під час викладу загальної концепції роботи було б доцільно надати розгорнутішу та більш деталізовану клініко-морфологічну характеристику сформованих груп пацієнток, які увійшли до дослідження.

2. В аналітичному огляді літератури (розділ 1) авторка подекуди занадто детально заглиблюється в опис загальних генетичних аберацій, характерних для злоякісних новоутворень грудної залози у молодих пацієнток. Змістовно вагомішим для даної роботи було б дещо змістити акцент і розширити висвітлення сучасних поглядів на архітектоніку та особливості пухлинного мікрооточення в цій когорті хворих, зокрема крізь призму різних молекулярних підтипів.

3. Окремі бібліографічні описи у списку використаних джерел мають технічні відхилення від чинних вимог і потребують приведення у сувору відповідність до вимог Національного стандарту України ДСТУ 8302:2015.

В ході подальшої дискусії хотів би отримати відповіді на наступні **запитання**:

1. Які саме особливості перебігу пухлинного процесу притаманні хворим молодого віку? Чому цю когорту хворих ви виділили в якості підвищеної групи ризику?
2. Чому в межах роботи ви не зупинилися на CXCR5, що є рецептором до CXCL13, якому відведено центральне місце у вашому дослідженні?
3. У разі виявлення резистентності до НПХТ за схемою 4AC згідно з алгоритмом якою може бути альтернативна тактика лікування таких хворих?

**Висновок щодо відповідності дисертації вимогам «Порядку
присудження наукових ступенів» до дисертації на здобуття ступеня доктора
філософії**

Представлена на розгляд наукова праця **Мартинюк Олени Михайлівни** на тему **«Прогностичне та предиктивне значення CXCL13 при раку грудної залози у пацієнток молодого віку»** є цілісним, глибоким та цілком завершеним дослідженням. Робота виконана на належному методологічному етапі із залученням сучасного інструментарію. Сформульовані авторкою висновки та положення спираються на солідну доказову базу, є репрезентативними, мають очевидну наукову оригінальність і роблять вагомий внесок у теоретичний та прикладний арсенал сучасної клінічної онкології. Проведення дослідження та оприлюднення його результатів чітко відповідають усім нормам академічної етики та доброчесності.

У процесі роботи над дисертацією здобувачка виявила глибоку теоретичну ерудицію, зразкове володіння складними дослідницькими методиками, а також спроможність автономно вирішувати складні науково-практичні проблеми, що підтверджує її високий професійний і кваліфікаційний рівень як науковця. Прикладний характер роботи чітко простежується через інтеграцію її ключових розробок у повсякденну роботу вітчизняних лікувально-профілактичних установ, що доводить реальну цінність дослідження для системи охорони здоров'я.

Зважаючи на високу актуальність обраного наукового напрямку, комплексний характер та обсяг виконаних клініко-лабораторних етапів, ступінь новизни одержаних даних, а також з огляду на достатній рівень оприлюднення матеріалів у періодичних виданнях та їх широке публічне обговорення, дисертація цілковито задовольняє критеріям, визначеним чинним законодавством. Зокрема, робота відповідає положенням Наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. щодо оформлення дисертаційних робіт, а також усім вимогам чинного «Порядку присудження ступеня доктора філософії...», затвердженого Постановою КМУ № 44 від 12.01.2022 р. (з урахуванням чинних нормативних коректив згідно з Постановами КМУ № 341 від 21.03.2022 р. та № 502 від 19.05.2023 р.). Підсумовуючи викладене, є всі підстави стверджувати, що Мартинюк Олена Михайлівна заслуговує на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (галузь знань 22 «Охорона здоров'я»).

Офіційний опонент

доктор медичних наук, професор,
В.о. директора Інституту радіаційної
гігієни та епідеміології, завідуючий
відділом радіоіндукованих
онкологічних захворювань ДУ
«Національний науковий центр
радіаційної медицини гематології та
онкології НАМН України»

Олександр ЛИТВИНЕНКО