

ВІДГУК
офіційного опонента,
доктора медичних наук, професора,
ОСИНСЬКОГО ДМИТРА СЕРГІЙОВИЧА
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

Сучасні уявлення про біологію раку грудної залози (РГЗ) свідчать, що прогресування пухлинного процесу визначається не лише генетичними змінами злоякісних клітин, а й складними взаємодіями між пухлиною та її мікрооточенням. Саме тому одним із пріоритетних напрямів сучасної онкології є пошук молекулярних маркерів, які одночасно відображають особливості протипухлинної імунної відповіді, біологічну агресивність новоутворення та його потенційну чутливість до лікування.

Особливого значення ця проблема набуває при РГЗ у жінок молодого віку, який характеризується високою частотою біологічно агресивних підтипів, раннім розвитком віддалених метастазів і гіршими віддаленими результатами лікування. За таких умов традиційних клініко-морфологічних критеріїв часто недостатньо для об'єктивної оцінки прогнозу, що обумовлює необхідність залучення сучасних молекулярно-біологічних показників.

Перспективним напрямом є дослідження хемокінової системи CXCL13/CXCR5, яка забезпечує регуляцію міграції В-лімфоцитів, Т-фолікулярних хелперів, бере участь у формуванні третинних лімфоїдних структур та підтриманні локальної протипухлинної імунної відповіді. Накопичені експериментальні й клінічні дані свідчать про можливий взаємозв'язок рівня експресії CXCL13 з особливостями пухлинного мікрооточення, перебігом захворювання та ефективністю протипухлинної терапії. Разом із тим результати окремих досліджень є суперечливими, а інформація щодо ролі цього хемокіну у пацієнток молодого віку є обмеженою.

З огляду на зазначене, дослідження прогностичного та предиктивного значення CXCL13 при РГЗ є науково обґрунтованим і безперечно актуальним. Його результати можуть розширити сучасні уявлення про механізми взаємодії пухлини з імунним мікрооточенням, а також створити підґрунтя для вдосконалення алгоритмів прогнозування перебігу захворювання та вибору оптимальної терапевтичної стратегії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Виконання досліджень проходило в Інституті експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАН України на базі відділу моніторингу пухлинного процесу та дизайну терапії 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

Наукова новизна отриманих результатів дисертаційного дослідження Олени Михайлівни Мартинюк полягає у комплексному дослідженні ролі хемокіну CXCL13 як прогностичного та предиктивного біомаркера РГЗ у пацієнток молодого віку. Автором вперше встановлено взаємозв'язок між рівнем експресії CXCL13 та основними клініко-патологічними характеристиками пухлинного процесу, включаючи стадію захворювання, молекулярний підтип новоутворення та ефективність неоад'ювантної поліхіміотерапії. Важливим науковим результатом є також визначення асоціацій між експресією CXCL13, рівнями мікроРНК-26b-5p і мікроРНК-186-5p та показниками агресивності пухлинного процесу, що суттєво розширює сучасні уявлення про механізми взаємодії пухлини з її імунним мікрооточенням.

Практичне значення одержаних результатів

Практичне значення отриманих результатів дисертаційного дослідження полягає в розробці та впровадженні алгоритму роботи із хворими на рак грудної молодого віку люмінального Б підтипу для підвищення ефективності лікування хворих цієї когорти пацієнток. Практична цінність виконаної роботи визначається можливістю використання отриманих результатів для вдосконалення прогнозування перебігу захворювання та оцінки ймовірної відповіді на неoad'ювантне лікування. Запропонований авторкою підхід до стратифікації пацієнток із використанням клініко-патологічних і молекулярно-біологічних показників може бути корисним для індивідуалізації лікувальної тактики та формування груп підвищеного ризику прогресування захворювання. Важливим підтвердженням практичної значущості дисертаційної роботи є впровадження її результатів у діяльність профільних онкологічних закладів охорони здоров'я та можливість їх використання у навчальному процесі й подальших наукових дослідженнях.

Особистий внесок здобувача

Дисертанткою спільно з науковим керівником було сформульовано мету та завдання дослідження, розроблено дизайн і план дослідження. Здобувач здійснила патентно-інформаційний пошук, проаналізувала літературні джерела, що стосуються проблеми дослідження. Вона особисто брала участь у плануванні та проведенні курсів неoad'ювантної терапії для хворих на рак грудної залози, розробила прогностичні критерії, а також виконала статистичну обробку отриманих результатів. Важливим є те, що дисертантка впровадила результати дослідження в клінічну практику, що підтверджує їхню практичну значущість. Усі результати, отримані у процесі дослідження, є результатом власної роботи здобувача без використання ідей або результатів співавторів публікацій.

Повнота викладення результатів роботи у наукових публікаціях

Основні результати дисертаційного дослідження повністю відображені у наукових публікаціях. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 13 наукових праць, серед яких 6 статей та 7 тез доповідей. Зокрема, 1 стаття опублікована у журналі, що належить до фахових видань, затверджених МОН України. Крім того, 3 публікації були опубліковані у виданнях, що індексуються наукометричними базами Scopus та Web of Science, що підкреслює міжнародне визнання наукових досягнень автора. Ще 2 статті опубліковані у наукових виданнях, що не індексуються наукометричними базами Scopus та Web of Science, що забезпечує широку доступність результатів дослідження для наукової спільноти.

Апробація результатів дисертації

Результати досліджень Олени Михайлівни Мартинюк були представлені на ряді міжнародних та вітчизняних конференцій: 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).

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

Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням, виконаним на належному методологічному рівні, що забезпечило досягнення поставленої мети та вирішення визначених у роботі завдань. Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій визначається комплексним підходом до планування та виконання дослідження, достатнім

обсягом клінічного матеріалу, а також коректним застосуванням сучасних методів статистичної обробки даних.

У роботі використано широкий спектр валідованих методів дослідження, включаючи загальноклінічні методи оцінки стану пацієнток (визначення стадії захворювання, стану регіонарних лімфатичних вузлів, оцінка ступеня лікувального патоморфозу, аналіз показників виживаності), гістологічні та морфологічні методи дослідження пухлинної тканини, а також молекулярно-генетичні підходи із застосуванням ПЛР для визначення рівнів експресії мікроРНК.

Застосовані методи є адекватними поставленим завданням і дозволили отримати комплексні, взаємопов'язані та статистично обґрунтовані результати. Висока репрезентативність клінічного матеріалу та правильний вибір статистичних критеріїв забезпечують надійність і відтворюваність отриманих даних.

Отримані результати досліджень *in silico* та *ex vivo* узгоджуються між собою та демонструють наявність достовірних асоціацій між рівнем експресії мікроРНК-26b-5p і мікроРНК-186-5p та ключовими клініко-морфологічними характеристиками РГЗ, зокрема стадією пухлинного процесу, наявністю регіонарних і віддалених метастазів, а також ефективністю неoad'ювантної хіміотерапії.

Таким чином, наведене дозволяє вважати, що наукові положення, висновки та практичні рекомендації дисертаційної роботи є достатньо обґрунтованими, логічно виведеними та статистично підтвердженими. Достовірність отриманих результатів додатково підтверджується експертною оцінкою та позитивним висновком комісії з біоетики ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАН України (протокол № 2 від 10.02.2026 р.).

Структура та загальна характеристика роботи

Дисертація складається з наступних розділів: анотація, вступ, огляд літератури, матеріали та методи досліджень, результати власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів досліджень, висновки та список

використаних джерел. Робота викладена на 143 сторінках, проілюстрована 8 таблицями та 53 рисунками.

У «Вступі» авторкою аргументовано актуальність роботи, сформульовано мету і завдання дослідження, висвітлено наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, а також окреслено особистий внесок дисертанта.

Розділ 2 «Матеріали і методи досліджень» містить відомості про методологічний підхід до проведення дослідження, включаючи детальний опис клініко-лабораторних, молекулярно-біологічних та статистичних методів аналізу.

Експериментальна частина дисертації побудована за логічною схемою, виконана на високому науково-методичному рівні з використанням сучасного обладнання. Результати власних досліджень представлені у розділах 3–6 дисертаційної роботи.

Розділ 3 «Ретроспективне дослідження клініко-морфологічних особливостей раку грудної залози у хворих різних вікових груп залежно від молекулярного підтипу новоутворень» охоплює дослідження особливостей перебігу захворювання у молодих пацієнток. Особливу увагу дисертантка приділила значенню молекулярних підтипів при раку грудної залози у когорті хворих молодого віку.

Розділ 4 «Вікові особливості експресії CXCL13 у тканині раку грудної залози та їх прогностичне і предиктивне значення» присвячений вивченню ролі цього цитокіну при раку грудної залози у хворих різних вікових груп, а також оцінці його прогностичного та предиктивного значення при цьому типі онкопатології.

Розділ 5 «Прогностичне та предиктивне значення пухлиноасоційованих мікроРНК-26b-5p ТА мікроРНК-186-5p у тканині РГЗ хворих молодого віку» детально розкриває значення регуляторних мікроРНК у пухлинному процесі та обґрунтовує доцільність їх використання в якості предиктивних маркерів для оцінки ефективності неoad'ювантної поліхіміотерапії пацієнток молодого віку.

У розділі 6 «Аналіз та узагальнення результатів» дисертантом проведено обговорення отриманих результатів та їх порівняння з існуючими даними літератури. Крім того, в розділі представлений алгоритм роботи із хворими на РГЗ молодого віку з метою стратифікації пацієнток із високим ризиком прогресування захворювання або зниженими рівнями чутливості до антрацикліновмісної поліхіміотерапії у неоад'ювантному режимі.

Сформульовані у фінальній частині роботи підсумкові висновки є цілком логічними, вичерпними та повною мірою корелюють із раніше визначеною метою і каскадом поставлених дослідницьких завдань. Кожне винесене на захист положення має прямий, безпосередній зв'язок із конкретними експериментально-клінічними та лабораторними результатами, що були отримані авторкою.

Резюмуючи, можна з упевненістю стверджувати, що дисертаційна робота Мартинюк Олени Михайлівни цілковито задовольняє всім сучасним нормативним вимогам, які висуваються до праць такого рівня. Вона є прикладною, цілісною та завершеною науковою працею. Сформульовані в ній наукові положення успішно вирішують важливу і надзвичайно актуальну задачу сучасної клінічної онкології — удосконалення підходів до прогнозування перебігу та оптимізації лікування раку грудної залози у жінок молодого віку, а також мають безперечну фундаментально-теоретичну та вагому практичну цінність.

Відсутність (наявність) порушення академічної доброчесності

Відповідно до офіційного експертного висновку щодо перевірки рукопису на наявність текстових запозичень, сформованого після автоматизованого аналізу електронної версії роботи, у дисертації Мартинюк Олени Михайлівни за темою «Прогностичне та предиктивне значення CXCL13 при раку грудної залози у пацієнток молодого віку» ознак неправомірного використання чужих наукових результатів не встановлено. Комп'ютерне тестування, здійснене сертифікованою системою, підтвердило повну відсутність фактів академічного плагіату, фабрикації даних чи будь-яких інших проявів порушення наукової етики. Наведені результати експертизи засвідчують, що

представлена праця є результатом виключно особистого дослідницького пошуку здобувачки, а підготовлений текст дисертаційного дослідження має належний рівень унікальності та оригінальності.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

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

1. У розділах, де викладено результати власних досліджень здобувачки, деякі графічні матеріали та рисунки містять підписи або елементи легенди англійською мовою, які доцільно було б повністю уніфікувати та перекласти українською.

2. Подекуди в тексті дисертації трапляються наукові терміни та вузькоспеціалізовані поняття, що наводяться без належного попереднього дефініювання, що дещо ускладнює сприйняття викладеного матеріалу. Крім того, присутні поодинокі стилістичні огріхи та технічні друкарські помилки, які, втім, мають суто редакційний характер, не зменшують високу наукову цінність роботи, але потребували ретельнішої вичитки.

3. У списку умовних позначень не дуже вдало змішувати українські та англійські скорочення із іншими молекулярними підтипами, окрім люмінального В.

У порядку дискусії бажано почути відповідь на деякі запитання:

1. Як ви оцінюєте можливість застосування розробленого при виконанні дисертаційної роботи алгоритму для прогнозування ризику прогресії новоутворень інших локалізацій

2. Чи є сенс проводити верифікацію розробленого вами алгоритму для використання його при веденні пацієнта?

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

Дисертація **Мартинюк Олени Михайлівни на тему «Прогностичне та предиктивне значення CXCL13 при раку грудної залози у пацієнток молодого віку»** є самостійним, завершеним науковим дослідженням, виконаним на високому науково-методичному рівні. Отримані результати є достовірними, належним чином обґрунтованими, характеризуються науковою новизною та мають вагоме теоретичне і практичне значення для розвитку сучасної медичної науки. Дисертаційне дослідження виконано з дотриманням принципів академічної доброчесності.

Авторка дисертації продемонструвала високий рівень теоретичної підготовки, володіння сучасними методами наукових досліджень, здатність до самостійного розв'язання актуальних наукових завдань та належний рівень наукової кваліфікації. Практична значущість одержаних результатів підтверджується їх впровадженням у практичну діяльність закладів охорони здоров'я, що свідчить про їх актуальність та перспективність практичного застосування.

За актуальністю теми, методичним рівнем виконання, обсягом проведених досліджень, ступенем наукової новизни, обґрунтованістю та достовірністю отриманих результатів, повнотою їх висвітлення у наукових публікаціях, а також рівнем апробації матеріалів дослідження дисертаційна робота повністю відповідає вимогам наказу Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а також вимогам Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року № 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 постановами Кабінету Міністрів України № 341 від 21 березня 2022 року та № 502 від 19 травня 2023 року).

З огляду на викладене, вважаю, що автор дисертаційної роботи заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент

д.мед.н., професор, доцент кафедри
хірургічних хвороб №2 ПВНЗ
«КИЇВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ».

Дмитро ОСИНСЬКИЙ