**РІШЕННЯ**

**спеціалізованої вченої ради про присудження ступеня доктора філософії**

Разова спеціалізована вчена рада PhD16879 Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, м. Київ, прийняла рішення про присудження Мушію Олександру Михайловичу ступеня доктора філософії в галузі знань 09 – Біологія на підставі прилюдного захисту дисертації «Інтегративний аналіз архітектоніки колагенової строми та молекулярно-біологічних маркерів її ремоделювання при раку молочної залози» за спеціальністю 091 – Біологія
«30» вересня 2026 року.

**Мушій Олександр Михайлович,** 1999 року народження. У 2022р. закінчив Київський національний університет імені Тараса Шевченка за спеціальністю «Біологія». З листопада 2022 року і по теперішній час навчається в аспірантурі Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім.Р.Є.Кавецького НАН України.

Дисертацію виконано у відділі моніторингу пухлинного процесу та дизайну терапії Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім.Р.Є.Кавецького НАН України.

**Науковий керівник** - доктор медичних наук, професор, академік НАН України **Василь Федорович Чехун** – завідувач відділу моніторингу пухлинного процесу та дизайну терапії Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України.

Здобувач має 18 наукових робіт: 9 статей, з яких 6 у наукових журналах, що індексуються міжнародною наукометричною базою Scopus, 3 - у журналі,

що належить до фахових видань із переліку, затвердженого МОН України, 8 тез конференцій та 1 методичні рекомендації.

Зокрема:

1. Mushii O., Pavlova A., Bazas V., Borikun T., Lukianova N. Mast cells as a factor in regulation of breast cancer stromal component associated with breast cancer aggressiveness. Experimental Oncology: 2024; 46(4): 311–323. DOI: 10.15407/exp-oncology.2024.04.311.

2. Martyniuk, O., Mushii, O., & Pavlova, A. Integrated Analysis of hsa-miR-26b-5p and hsa-miR-186-5p in Blood Serum and Tumor Tissue Reveals their Prognostic and Predictive Significance in Breast Cancer. Experimental oncology: 2026:48(1), 31-39. https://doi.org/10.15407/exp-oncology.2026.01.031

3. Chekhun, V., Lukianova, Y., Mushii, O., Zadvornyi, T., Pavlova, A., Burda, T., Lukianova, N. (). Breast cancer microenvironment composition associated with high PD-L1 expression. BMC cancer. 2026: 25:217. https://doi.org/10.1186/s12885-026-15542-0

У дискусії взяли участь голова, члени спеціалізованої вченої ради:

**Ганусевич Ірина Іванівна -** доктор біологічних наук, старший науковий співробітник, завідувачка відділу патофізіології метастазування ІЕПОР ім. Р.Є.Кавецького НАН України. Оцінка позитивна, без зауважень.

**Завелевич Михайло Петрович –** кандидат біологічних наук, старший дослідник, старший науковий співробітник відділу функціональної геноміки та прогресії раку ІЕПОР ім. Р. Є. Кавецького НАН України. Оцінка позитивна, є зауваження:

1. В таблицях 4.1, 6.1 та 6.2 заголовки рядків мають бути українською мовою. До таблиць 6.1 та 6.2 треба додати пояснення щодо того, що там виділено різними кольорами.

2. У деяких рисунках можна було б вилучити англійські написи, які дублюють підрисунковий підпис.

3. У розділі щодо біоінформатичного аналізу бракує узагальнювального висновку щодо проаналізованих з баз даних показників експресії, який слугував би переходом до наведених даних власних досліджень на клінічному матеріалі.

**Гоголь Сергій Володимирович -** кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу цитоморфології та молекулярно-біологічних маркерів пухлинного росту ІЕПОР ім. Р.Є.Кавецького НАН України. Оцінка позитивна, є зауваження:

1. У методичному розділі доцільно було б навести більш деталізовану схему критеріїв відбору ділянок пухлини для цифрової морфометрії, зокрема щодо виключення зон некрозу, крововиливів та артефактів.

2. На окремих рисунках із результатами цифрової сегментації бажано було б збільшити масштаб графічних накладень, що полегшило б візуальне оцінювання правильності розпізнавання колагенових волокон.

**Островська Галина Віталіївна -** доктор біологічних наук, професор, професор кафедри цитології, гістології та репродуктивної медицини ННЦ «Інститут біології та медицини» КНУ імені Тараса Шевченка. Оцінка позитивна, є зауваження.

1. У списку умовних позначень терміни розташовані в порядку їх появи у тексті. Проте під час читання роботи неодноразово виникає потреба повертатися до певних скорочень, і таке розміщення ускладнює їх пошук. Зазвичай список умовних позначень і скорочень у дисертаційних роботах оформлюється відповідно до вимог ДСТУ 8302:2015, згідно з якими всі скорочення та терміни розташовують в алфавітному порядку (спочатку кирилиця, потім латиниця).

2. У «Вступі» дисертації відсутні посилання на наукові джерела, хоча автор у цьому розділі неодноразово узагальнено апелює до «численних досліджень» у тих чи інших напрямах. Наявність конкретних бібліографічних посилань у вступній частині є обов'язковою умовою, зокрема при висвітленні стану розробленості проблеми та обґрунтуванні актуальності теми.

3. Оскільки основою для визначення кількісних параметрів компонентів строми пухлин слугував гістологічний матеріал, доцільно було б насамперед надати візуальне підтвердження виявлених змін на гістологічних препаратах та продемонструвати їх порівняння за різних ступенів злоякісності. Адже при майбутньому практичному застосуванні запропонованих автором методів на першому етапі саме гістолог буде оцінювати наявність чи відсутність зазначених змін.

4. Автором встановлено низку асоціацій між морфометричними характеристиками колагенової строми та клініко-патологічними параметрами раку молочної залози (РМЗ). Водночас у роботі недостатньо детально обговорено можливий вплив молекулярного підтипу пухлини на інформативність розроблених моделей, що могло б слугувати окремим напрямом подальших досліджень.

**Геращенко Ганна Володимирівна -** доктор біологічних наук, старший дослідник, провідний науковий співробітник відділу молекулярної онкогенетики Інституту молекулярної біології і генетики НАН України.

. Оцінка позитивна, є зауваження:

1 Певного уточнення потребує формулювання об’єкта дослідження — «рак молочної залози», яке є надто широким порівняно з фактичним предметом і спрямованістю роботи. З огляду на мету та завдання дисертації більш конкретним видається визначення об’єкта як «ремоделювання колагенової строми при раку молочної залози» або «колагенова строма пухлинної тканини

молочної залози при РМЗ», що точніше відповідало б змісту проведеного дослідження.

2. У формулюванні мети дослідження доцільно конкретизувати об’єкт, у якому досліджували просторову організацію колагенової матриці. Формулювання «ідентифікувати особливості просторової організації і кількісні характеристики колагенової матриці, асоційовані з агресивністю перебігу пухлинного процесу» бажано доповнити словами «у тканині раку молочної залози». Це зробило б мету самодостатньою та точнішою.

3. У ключових словах одночасно використано поняття «колагенова строма» і «колагеновий матрикс». Бажано визначити їх співвідношення та уніфікувати термінологію. Строма пухлини є ширшим поняттям і включає клітинні компоненти, судини та позаклітинний матрикс, тоді як колаген є одним із основних компонентів останнього. Тому формулювання «колагенова строма» потребує пояснення, якщо ним автор позначає саме колагеновий компонент пухлинної строми.

4. Доцільно також чітко визначити, що автор розуміє під терміном «цифрова патологія», оскільки він використовується як одна з ключових характеристик практичного значення роботи. У контексті даної дисертації йдеться насамперед про цифровізацію гістологічних зображень, їх комп’ютерну сегментацію та кількісний аналіз структурних характеристик тканини, тобто «цифрову патогістологію».

5. У розділі «Перелік умовних позначень» українські та англомовні терміни представлені непослідовно. Доцільно уніфікувати принцип подання скорочень: або подавати український термін із міжнародним еквівалентом при першому згадуванні, або послідовно використовувати міжнародні позначення для генів і білків, уникаючи змішування мовних форм без необхідності.

6. В анотації та вступі методи статистичного аналізу охарактеризовано дещо узагальнено: використано поняття «варіаційна статистика», «статистичні та математичні методи», без конкретизації їх змісту. Водночас у розділі 2.6

наведено застосовані статистичні критерії — t-критерій Стьюдента, U-критерій Манна–Уїтні, рангову кореляцію Спірмена, множинний регресійний аналіз. Доцільно було б уніфікувати опис методів у різних частинах роботи та замінити нечітке поняття «варіаційна статистика» на «описова статистика», а термін «математичні методи» — на більш конкретне «методи статистичного моделювання» або «лінійний та логістичний регресійний аналіз».

7. У методах статистичного аналізу не зазначено, за допомогою якого критерію перевіряли відповідність кількісних даних нормальному розподілу. Водночас вибір між t-критерієм Стьюдента та U-критерієм Манна–Уїтні 14 безпосередньо залежить від характеру розподілу даних. Тому доцільно було б вказати використаний тест на нормальність, наприклад Шапіро–Уїлка або інший відповідний критерій.

8. У роботі не цілком зрозуміло, чи застосовувалися поправки на множинні порівняння при аналізі морфометричних, молекулярних та клініко-патологічних показників. У біоінформатичній частині автор чітко зазначає використання поправки Benjamini–Hochberg та контролю FDR, однак у загальному розділі статистичного аналізу для порівнянь експериментальних груп відповідна інформація відсутня. З огляду на значну кількість досліджуваних параметрів і міжгрупових порівнянь доцільно було б зазначити, чи проводилася корекція рівня статистичної значущості та який саме метод використовувався.

9. Автором наведено значний загальний обсяг проаналізованого матеріалу — близько 1,4 млн колагенових волокон у 120 зразках РМЗ та 30 зразках фіброаденом. Водночас для оцінки відтворюваності цифрового морфометричного аналізу доцільно було б чітко зазначити кількість мікрофотографій/полів зору, проаналізованих для кожного гістологічного зразка, принцип їх відбору, а також середню або задану кількість волокон, що включалася до аналізу одного зразка. Такі дані є важливими для оцінки

репрезентативності вибірки та можливого впливу внутрішньопухлинної гетерогенності на результати морфометрії.

10. У методах написано, що для кожного зображення CurveAlign визначав параметри волокон, але не описано, що в статистичному аналізі вважалося незалежною одиницею спостереження: окреме волокно, мікрофотографія чи пацієнт/зразок. Це принципово важливо: 1,4 млн волокон не означають 1,4 млн незалежних біологічних спостережень. Якщо статистичні тести виконувалися на рівні окремих волокон без попередньої агрегації даних на рівні зразка/пацієнта, виникає ризик псевдореплікації і штучного збільшення статистичної потужності.

11. У представленні результатів кореляційного аналізу доцільно було б чітко зазначати, який саме коефіцієнт кореляції наведено. У методичному розділі вказано використання рангової кореляції Спірмена, отже відповідний коефіцієнт 15 коректніше позначати як rs, а не r. Крім того, поряд із величиною коефіцієнта бажано наводити рівень статистичної значущості для кожної асоціації, особливо для результатів, що включаються до ключових висновків роботи. Аналогічно, для регресійних моделей бажано послідовно наводити не лише $R^2$, а й βкоефіцієнти, довірчі інтервали та p-значення для окремих предикторів.

12. Термін «багатофакторні регресійні моделі» бажано уніфікувати з прийнятою статистичною термінологією. Для моделей, у яких одна залежна змінна аналізується одночасно відносно кількох незалежних предикторів, доцільніше вживати поняття «множинна регресійна модель», «мультифакторна регресійна модель» або, залежно від конкретної структури аналізу, «мультиваріабельна регресійна модель». Крім того, бажано щоразу конкретизувати тип моделі — множинна лінійна чи множинна логістична регресія, — а також чітко зазначати залежну змінну та включені до моделі предиктори.

13. Як побажання до огляду літератури: враховуючи детальний опис клітинних компонентів пухлинної строми та позаклітинного матриксу, доцільно було б узагальнити ці відомості у вигляді таблиці або схематичного рисунка. Це полегшило б сприйняття значного обсягу матеріалу та наочно продемонструвало взаємодію клітинних і матриксних компонентів пухлинного мікрооточення.

14. Формулювання «алгоритм верифікації параметрів дезорганізації колагенового матриксу» видається недостатньо конкретним і дещо ускладнює розуміння суті розробленого підходу. З огляду на фактичну послідовність процедур — гістохімічне забарвлення, стандартизовану цифрову візуалізацію, сегментацію та кількісну оцінку морфометричних характеристик волокон — доцільніше було б використовувати термін «алгоритм цифрової сегментації та морфометричної оцінки архітектоніки колагенової строми» або «алгоритм цифрового морфометричного аналізу колагенового матриксу».

15. Дискусійним є використання англомовного скорочення TSR (tumour–stroma ratio) у тексті українськомовної дисертації. Оскільки термін у роботі перекладено як «пухлинно-стромальне співвідношення», для термінологічної послідовності можна було б використовувати українське скорочення, залишивши міжнародний аналог TSR при першому згадуванні.

16. Потребує додаткового пояснення твердження щодо переваги забарвлення за Маллорі порівняно з методами Массона та ван Гізона. Автор зазначає, що на першому етапі було здійснено підбір методу забарвлення та встановлено «пріоритетність» Маллорі завдяки кращому селективному контрастуванню колагенових волокон. Водночас із наведеного опису випливає, що вибір ґрунтувався переважно на візуальній оцінці. Було б доцільно навести кількісні критерії порівняння якості сегментації або контрастності трьох гістохімічних методів, особливо з огляду на те, що саме вибір забарвлення є важливою складовою запропонованого цифрового алгоритму.

17. Формулювання «тканина РМЗ має специфічний морфометричний профіль організації колагенового матриксу» видається термінологічно не зовсім вдалим. Морфометрія є методом кількісного аналізу, тоді як безпосередньо визначали структурні та просторово-геометричні характеристики колагенових волокон — довжину, ширину, прямолінійність, щільність та кут орієнтації. Тому більш коректним видається використання термінів «структурно-просторовий профіль», «профіль архітектоніки колагенового матриксу» або «структурнопросторові характеристики колагенової строми».

18. Формулювання «ідентифіковано профіль експресії білків ремоделювання стромального мікрооточення» потребує уточнення. У наведених результатах фактично визначали рівні експресії MMP1, MMP8, TIMP3 і LOX та аналізували їх кореляції зі структурними характеристиками колагену. Тому в цьому контексті точніше говорити про «рівні експресії», «особливості експресії» або «сукупність показників експресії досліджених білків». Термін «профіль експресії» доцільніше використовувати у разі характеристики сукупного патерну кількох маркерів, їх просторового розподілу або особливостей локалізації.

19. Аналогічного уточнення потребує підрозділ 4.6 «Молекулярний профіль колагенової строми пухлин із різним метастатичним статусом». Бажано конкретизувати, що саме автор вкладає у поняття «молекулярний профіль»: 17 сукупність рівнів експресії MMP1, MMP8, TIMP3, LOX, колагенів чи інших маркерів. Без такого уточнення назва є надто узагальненою.

20. Формулювання «поєднане визначення MMP1, MMP8, TIMP3 і LOX із морфометричними параметрами колагенових волокон» є недостатньо точним. По-перше, необхідно вказувати, що визначали саме рівні експресії зазначених білків. По-друге, замість терміна «морфометричні параметри» доцільніше використовувати змістовне визначення досліджуваних ознак — «параметри архітектоніки колагенових волокон», «структурно-просторові характеристики»

або «параметри просторової організації колагенового матриксу». Морфометрія в цьому випадку є методом їх вимірювання, а не властивістю тканини.

21. У твердженні про те, що низькодиференційований РМЗ характеризувався підвищенням експресії ММР1 на 59,2%, ММР8 — на 96,6% та LOX — у 2,05 раза, необхідно обов'язково зазначити групу порівняння. Аналогічно це стосується подальших тверджень щодо змін експресії LOX і TIMP3 залежно від розміру пухлини та метастатичного статусу. Відсоткові або кратні зміни не можуть бути однозначно інтерпретовані без чіткого зазначення референтної групи.

22. Назва розділу 5 — «Особливості епігенетичної регуляції генів колагенів та білків ремоделювання стромального компоненту пухлинного мікрооточення…» — видається надто широкою порівняно з фактичним змістом дослідження, оскільки в роботі аналізується лише один із механізмів епігенетичної регуляції — регуляція за участю мікроРНК. Більш коректною була б назва «Особливості регуляції експресії генів колагенів та білків ремоделювання стромального компоненту пухлинного мікрооточення за участю мікроРНК».

23. У характеристиці молекулярно-генетичних методів термін «ПЛРдослідження експресії мікроРНК» є надто загальним. Оскільки в роботі фактично застосовували кількісну ПЛР зі зворотною транскрипцією, доцільніше одразу зазначати повну назву методу — «кількісна ПЛР зі зворотною транскрипцією.

24. У тексті трапляються формулювання, які потребують смислової конкретизації. Зокрема, твердження про можливість ідентифікації «груп пацієнток високого ризику» бажано доповнити уточненням, високого ризику якої саме події — прогресування, рецидиву, метастазування, несприятливого прогнозу тощо. 25. У тексті роботи трапляються окремі редакційно-технічні неточності, зокрема неуніфіковане написання назви гістохімічного методу («Маллорі»/«Малорі»), а також різне оформлення математичних знаків (, =) та

числових значень. Не зовсім вдалим є скорочене позначення «COL1» у тексті при характеристиці білка. Доцільно або використовувати повне стандартизоване позначення відповідного білка/гена, або наводити його назву словами, щоб уникнути неоднозначності. У науковому стилі коректніше використовувати словосполучення «джерела літератури», а не «літературні джерела», а також послідовно дотримуватися єдиного оформлення термінів, символів і скорочень.

Зазначені недоліки мають редакційний характер, проте їх усунення сприяло б термінологічній та стилістичній уніфікації дисертаційної роботи.

**Результати відкритого голосування:**

«За» – 5 членів ради;

«Проти» – немає ;

«Утримались» – немає.

**СПЕЦІАЛІЗОВАНА ВЧЕНА РАДА PhD16879**

**Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології**

**ім.Р.Є.Кавецького НАН України**

**УХВАЛИЛА:**

1. Дисертація **Мушія Олександра Михайловича** на тему: **«Інтегративний аналіз архітектоніки колагенової строми та молекулярно-біологічних маркерів її ремоделювання при раку молочної залози»,** що подана на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 09 - Біологія за спеціальністю 091 – Біологія є завершеним самостійним науковим дослідженням і відповідає вимогам «**Порядку підготовки здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії та доктора наук у закладах вищої освіти (наукових установах)»**, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23 березня 2016 р. № 261 та «**Порядку присудження ступеня доктора філософії**

**та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії»,** затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 (зі змінами, внесеними згідно із постановою Кабінету Міністрів України №341 від 21.03.2022р. та постановою Кабінету Міністрів України №502 від 19.05.2023р.).

2. На підставі результатів голосування та прийнятого рішення спеціалізована вчена рада PhD16879 присуджує **Мушію Олександру Михайловичу** ступінь доктора філософії з галузі знань 09 - Біологія за спеціальністю 091 – Біологія.

**Голова**
**спеціалізованої вченої ради PhD16883**
**доктор біологічних наук,**
**старший науковий співробітник** **Ірина ГАНУСЕВИЧ**