

ЗАТВЕРДЖУЮ
В.о. Генерального
директора
ДНП «Національний
інститут раку»,
д-р мед. наук
Андрій Лукашенко
“ ” 2025 р.



ВИСНОВОК
про наукову і практичну цінність
дисертаційної роботи
Олександра Винниченка

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 1

засідання апробаційної ради ДНП «Національний інститут раку»
від 11 квітня 2025 року
м. Київ

Голова – д-р мед. наук

Андрій Лукашенко

Секретар – канд. мед. наук

Оксана Алексєєнко

Присутні: завідувач науково-дослідної лабораторії медичної фізики та біоінженерії, д-р біол. наук, професор Валерій Орел; завідувач науково-клінічного відділу пухлин грудної залози та її реконструктивної хірургії клініки онкохірургії, д-р мед. наук, професор Іван Смоланка; головний науковий співробітник, завідувач науково-клінічного відділення радіонуклідної діагностики та терапії РФП у відкритому вигляді клініки радіології, д-р мед. наук, професор Оксана Солодянникова; провідний науковий співробітник, завідувач науково-клінічного відділення радіоонкології з блоком закритих ізотопів клініки радіології, д-р мед. наук, професор Валентина Іванкова; завідувач науково-клінічного відділу клінічної онкології клініки онкогематології та клінічної онкології, д-р мед. наук Сергій Лялькін; головний науковий співробітник науково-клінічного відділу онкоортопедії та пухлин шкіри і м'яких тканин клініки онкохірургії, д-р мед. наук Анатолій Дєдков; провідний науковий співробітник науково-клінічного відділу торако-абдомінальної онкології клініки онкохірургії, д-р мед. наук Антон Бурлака; лікар з ультразвукової діагностики науково-клінічного відділення променевої діагностики клініки радіології, д-р мед. наук,

професор Тетяна Головка; лікар-лаборант науково-дослідного відділення патологічної анатомії та цитопатології науково-діагностичного лабораторного центру, д-р мед. наук, професор Лідія Болгова; д-р мед. наук, професор Юрій Гріневич; лікар-лаборант-імунолог відділення клініко-біохімічних та імунологічних досліджень науково-діагностичного лабораторного центру, д-р мед. наук Феодосій Фільчаков; завідувач відділення медичної статистики з Національним канцер-реєстром інформаційно-аналітичного відділу, канд. мед. наук Ганна Губарева; учений секретар, д-р пед. наук Марія Білянська; лікар-рентгенолог науково-клінічного відділення променевої діагностики клініки радіології, канд. мед. наук Галина Лаврик, начальник науково-освітнього відділу, канд. мед. наук Наталя Банковська, лікар-хірург-онколог науково-клінічного відділу пухлин грудної залози та її реконструктивної хірургії клініки онкохірургії, д-р мед. наук Андрій Ляшенко; лікар-хірург-онколог науково-клінічного відділу пухлин грудної залози та її реконструктивної хірургії клініки онкохірургії, канд. мед. наук Антон Лобода, лікар-хірург-онколог науково-клінічного відділу пухлин грудної залози та її реконструктивної хірургії клініки онкохірургії, канд. мед. наук Олексій Мовчан.

Запрошені: завідувач кафедри онкології та медичної радіології Дніпровського державного медичного університету, д-р мед. наук, професор Ігор Бондаренко; завідувач кафедри патологічної анатомії Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету, д-р мед. наук, професор Роман Москаленко; завідувач кафедри онкології та радіології Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету, канд. мед. наук, доцент Ігор Винниченко; доцент кафедри онкології та радіології Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету, канд. мед. наук, доцент Юлія Москаленко.

Всього: 24

з них докторів наук - 16

кандидатів наук - 8.

Порядок денний:

Обговорення дисертації здобувача наукового ступеня доктора медичних наук, хірурга-онколога торакального відділення КНП СОР «Сумський обласний клінічний онкологічний центр», канд. мед. наук Олександра Винниченка за темою «Клініко-патологічні та молекулярно-генетичні предиктори ефективності таргетної терапії при недрібноклітинному раку легень та HER2-позитивному раку грудної залози» за спеціальністю 14.01.07 «Онкологія».

Науковий консультант: завідувач кафедри патологічної анатомії Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету, д-р мед. наук, професор Роман Москаленко.

Слухали:

Доповідь здобувача наукового ступеня доктора медичних наук, хірурга-онколога торакального відділення КНП СОР «Сумський обласний клінічний онкологічний центр», канд. мед. наук Олександра Винниченка за темою «Клініко-патологічні та молекулярно-генетичні предиктори ефективності таргетної терапії при недрібноклітинному раку легень та HER2-позитивному раку грудної залози» за спеціальністю 14.01.07 «Онкологія».

Після доповіді були поставлені такі запитання (13):

Головний науковий співробітник, завідувач науково-клінічного відділення радіонуклідної діагностики та терапії РФП у відкритому вигляді клініки радіології, д-р мед. наук, д-р мед. наук, професор Оксана Солодянникова:

1. Як пояснити те, що вищий індекс маси тіла асоційований із кращою загальною виживаністю?

Відповідь: «Ожиріння має неоднозначний вплив на виживаність онкологічних пацієнтів. В науковій літературі позитивний вплив надлишкової ваги або ожиріння на наслідки лікування дістав назву «парадокс ожиріння». Це явище характерно для різних типів злоякісних пухлин та добре висвітлено у наукових публікаціях. Деякі дослідження демонструють «парадокс ожиріння» у пацієнтів з HER2-позитивним раком грудної залози (РГЗ). Різний вплив жирової тканини на виживаність у хворих з раннім та метастатичним РГЗ свідчить про значний вплив інших клініко-патологічних характеристик пацієнта та більш складний механізм розвитку метастатичних пухлин. Одним із протективних ефектів ожиріння є зменшення ризику розвитку кахексії, що характерно для пацієнтів із занедбаними пухлинами та характеризується ненавмисною втратою ваги».

2. Чому пацієнти з метастазами в кістках мають кращий прогноз у порівнянні з метастазуванням в інші органи?

Відповідь: «Встановлено, що пацієнти з метастазами в кістках мають кращий прогноз у порівнянні з тими, хто має метастази в паренхіматозні органи. В першу чергу це обумовлено наявністю ефективних методів лікування кісткових метастазів, таких як біфосфонатна терапія, терапія деносумабом та променева терапія».

Провідний науковий співробітник науково-клінічного відділу торако-абдомінальної онкології клініки онкохірургії, д-р мед. наук Антон Бурлака:

3. Чим пояснюєте те, що низька експресія CD163+ в пухлинній стромі є фактором хорошого прогнозу?

Відповідь: «Імунологічні фактори потенційно можуть впливати на ефективність протипухлинної терапії та виживаність пацієнтів, тому цей напрямок активно досліджується. Усі клітини пухлинного мікрооточення

тісно пов'язані. У патогенезі HER2-позитивного РГЗ приймають участь прозапальні та протизапальні макрофаги. В основі негативного впливу CD163+ є стимулюючий вплив на неоангіогенез та метастазування, а також створення імуносупресивного мікрооточення, що зменшує протипухлинний імунітет».

д-р мед. наук, професор Юрій Гріневич:

4. У яких випадках Ви рекомендуєте використовувати таргетну терапію?

Відповідь: «Таргетна терапія використовується згідно стандартів NCCN. Вона може бути ефективною у якості неоад'ювантної та ад'ювантної терапії. Крім того, таргетна терапія ефективна у пацієнтів з наявністю метастазів».

5. Що Ви вкладаєте у поняття «радикальне лікування»?

Відповідь: «Під радикальним лікуванням ми розуміємо хірургічне лікування злоякісного новоутворення, коли краї резекції за результатами патогістологічного дослідження є негативними».

Провідний науковий співробітник, завідувач науково-клінічного відділення радіоонкології з блоком закритих ізотопів клініки радіології, д-р мед. наук, професор Валентина Іванкова:

6. До третьої когорти віднесено 78 пацієнтів, хворих на метастатичний HER2-позитивний РГЗ. Чи була для них таргетна терапія первинним лікуванням?

Відповідь: «До третьої когорти віднесено 78 хворих на метастатичний HER2-позитивний РГЗ, які первинно не отримували лікування. Тому терапія на основі трастузумаба була для них першою лінією лікування».

7. Чому мутація в гені TP53 пов'язана із кращою виживаністю у пацієнтів, які отримували комбінацію трастузумаба з хіміотерапією?

Відповідь: «Ген TP53 називають «сторожовим геном», який забезпечує зупинку клітинного циклу при пошкодженні ДНК клітини. Далі може бути 2 сценарії – відновлення ДНК і продовження поділу клітини або апоптоз, якщо ДНК зазнала незворотніх змін. Мутація у гені TP53 повинна призводити до катастрофи, проте медикаментозна терапія внесла свої корективи. Найчастіше для лікування пацієнтів з метастатичним РГЗ застосовують таксани у комбінації з трастузумабом. У поєднанні з мутацією в гені TP53 чутливість до таксанів значною мірою залежить від роботи мікротрубочок і формування веретена поділу. У пацієнтів з диким типом гену TP53 білок p53 ініціює зупинку клітинного циклу, що робить клітину не чутливою до таксанів. Мутація у гені TP53 призводить до експресії білка p53 з втраченими функціями. Мітоз в атиповій клітині продовжується, тому таксани, впливаючи на мікротрубочки, призводять до мітотичної катастрофи і масивної індукції апоптозу».

Завідувач відділення медичної статистики з Національним канцер-реєстром інформаційно-аналітичного відділу, канд. мед. наук Ганна Губарева:

8. З якою метою вивчали епідеміологію раку легень та РГЗ в Сумській області?

Відповідь: «Метою епідеміологічного дослідження було визначити тенденції захворюваності та смертності у хворих на рак легень та РГЗ. Відмічена тенденція до зниження захворюваності, починаючи з 2020 р., в той час як відсоток пацієнтів із занедбаними стадіями збільшується. В першу чергу це пов'язано з недостатнім рівнем обстеження населення і недоступності онкологічної допомоги для частини населення. У 2020 та 2021 рр. така ситуація була обумовлена карантинними обмеженнями у зв'язку з COVID19, проте з 2022 р. найбільший вплив має війна. Сумська область належить до прикордонних регіонів. Частина території була окупована. Наразі велика кількість громад знаходиться під постійними обстрілами та зазнають примусової евакуації. Усе це знаходить відображення в епідеміологічних даних. Тому епідеміологія раку легень та РГЗ в Сумській області може відрізнятися від інших регіонів України».

Завідувач науково-дослідної лабораторії медичної фізики та біоінженерії, д-р біол. наук, професор Валерій Орел:

9. У дослідженні ожиріння визначено предиктором кращої виживаності, але в науковій літературі це питання є суперечливим. Які маєте аргументи на свою користь?

Відповідь: «Велика кількість досліджень свідчать про те, що ожиріння є фактором ризику виникнення РГЗ. З іншого боку, багато авторів погоджуються з тим, що ожиріння позитивно впливає на загальну виживаність, особливо у пацієнтів з наявністю метастазів. Пацієнти з ожирінням мають більше енергетичних ресурсів та нижчий ризик розвитку кахексії, що обумовлює більш сприятливий прогноз».

10. В дослідженні встановлено деякі предиктори ефективності таргетної терапії. Чи можна стверджувати, що це питання є закритим і не потребує подальших досліджень?

Відповідь: «Це питання не є закритим. Вивчено прогностичні фактори на різних рівнях, такі як клініко-патологічні характеристики пацієнта, молекулярно-генетичні особливості пухлини та стан пухлинного мікрооточення. Ідентифіковано незалежні предиктори ефективності таргетної терапії, які вже зараз можна застосовувати у рутинній практиці. Проте необхідно проведення досліджень за участі великої кількості пацієнтів та з використанням інших біомаркерів, які потенційно можуть бути інформативними. Дисертаційна робота доповнює та систематизує дані, що існують за цією тематикою».

Лікар-хірург-онколог науково-клінічного відділу пухлин грудної залози та її реконструктивної хірургії клініки онкохірургії, д-р мед. наук Андрій Ляшенко:

11. Чому серед сигнальних індукторів вивчено саме STAT6, адже для РГЗ більш характерно зміни у STAT3 та STAT5?

Відповідь: «Найбільш вивченими сигнальними індукторами є STAT3 та STAT5. Проте прогностичне значення сигнального індуктора STAT6 у хворих на РГЗ практично не вивчено, хоча для інших злоякісних новоутворень він більш широко досліджений. Тому вибір STAT6 обумовлено саме його невизначеним прогностичним значенням».

Завідувач науково-клінічного відділу клінічної онкології клініки онкогематології та клінічної онкології, д-р мед. наук Сергій Лялькін:

12. У дослідженні підвищена експресія Foxp3 пов'язана із кращою виживаністю у хворих на РГЗ, але це маркер імуносупресії. Чим це можете пояснити?

Відповідь: «Попередньо на мишачій моделі встановлено, що мутація гену Foxp3 призводить до високої експресії ErbB2, гомологом якого у людей є HER2. Для осіб, які не отримують терапії трастузумабом мутація гену Foxp3 має катастрофічні наслідки. Проте таргетна терапія змінює прогноз на позитивний, оскільки пацієнти з високою експресією HER2 є високочутливими до трастузумаба».

Заступник генерального директора ДНП «Національний інститут раку» з наукової роботи, д-р мед. наук Андрій Лукашенко:

13. Всі пацієнти проходили лікування в Сумському обласному клінічному онкологічному центрі. Фінансування досліджень відбувалося за рахунок НСЗУ? Чи були інші джерела фінансування?

Відповідь: «Дослідження виконано в Сумському державному університеті Міністерства освіти та науки України як складова Рамкової програми Європейського Союзу з наукових досліджень та інновацій «Горизонт 2020» «Роль системи репарації ДНК у патогенезі та імуногенності раку легенів» (наказ МОН України № 1159 від 22.12.2022 р.). Фінансування досліджень відбувалося за рахунок цього гранту, який покрити витрати на молекулярне профілювання та імуногістохімічне дослідження. Кошти пацієнтів та НСЗУ для проведення дослідження не використовувались».

Виступили:

Науковий консультант: завідувач кафедри патологічної анатомії Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету, д-р мед. наук, професор Роман Москаленко з характеристикою наукової зрілості дисертанта, який зазначив, що Олександр Винниченко, як докторант кафедри патологічної анатомії Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету, хірург-онколог КНП СОР

«Сумський обласний клінічний онкологічний центр» має великий досвід практичної роботи спеціаліста з пухлин легень та грудної залози. Добре володіє методами і методиками обстеження хворих при пухлинах легень та грудної залози. Достатньо компетентний стосовно методології проведення наукових досліджень з методів лікування хворих на рак легень та РГЗ. Окрім того, за період виконання дисертаційного дослідження добре оволодів статистичними методами обробки отриманих результатів. Щороку доповідає на науково-практичних конференціях, постійно підвищує рівень знань, беручи участь в школах, семінарах за своєю спеціальністю, поповнює професійні знання із сучасних літературних джерел. Контактний, доброзичливий, користується повагою серед співробітників.

Рецензент:

Завідувач кафедри онкології та медичної радіології Дніпровського державного медичного університету, д-р мед. наук, професор Ігор Бондаренко надав позитивну оцінку дисертації Олександра Винниченка за темою «Клініко-патологічні та молекулярно-генетичні предиктори ефективності таргетної терапії при недрібноклітинному раку легень та HER2-позитивному раку грудної залози».

Дисертаційна робота є науково обґрунтованим та актуальним дослідженням, присвяченим прогнозуванню ефективності таргетної терапії. Таргетна терапія є однією з найперспективніших галузей сучасної онкології. Її розвиток тісно пов'язаний із удосконаленням молекулярної діагностики, біоінформатики та біотехнологій. Висока актуальність таргетної терапії обумовлена її здатністю діяти на конкретні молекулярні мішені, зменшуючи шкоду для здорових тканин, що часто супроводжує традиційну хіміотерапію. Персоналізований підхід забезпечує вищу ефективність лікування та зниження токсичності. Крім того, комбінування таргетної терапії з імунотерапією та променевим лікуванням відкриває нові горизонти в боротьбі з онкологічними захворюваннями.

У сучасній онкології таргетна терапія посідає ключове місце в стратегії лікування злоякісних новоутворень, зокрема раку легень та РГЗ. Ці форми раку є одними з найпоширеніших і найлетальніших онкологічних захворювань у світі, що обумовлює необхідність впровадження високоефективних, селективних та персоналізованих методів лікування. У випадку раку легень та РГЗ значення таргетної терапії важко переоцінити — вона не лише продовжує життя пацієнтам, а й значною мірою змінює підходи до ведення онкологічних хворих у XXI столітті.

У вступі обґрунтовано актуальність теми, чітко сформульовано мету та завдання дослідження, визначено наукову новизну і практичну значущість роботи. Проведено критичний аналіз сучасних досліджень щодо таргетної терапії раку легень та грудної залози, що дозволило окреслити сутність наукової проблеми.

В першому розділі «Огляд літератури» проведено аналіз ролі секвенування наступного покоління в діагностиці раку легень. Представлено літературні дані щодо механізмів резистентності до трастузумабу, впливу індексу маси тіла на ефективність таргетної терапії, а також прогностичного значення маркерів запалення та пухлинного мікрооточення при раку легень та грудної залози.

У розділі «Матеріали та методи досліджень» детально описано клінічну характеристику пацієнтів, критерії включення та виключення, базові клініко-патологічні показники, а також застосовані гістологічні, імуногістохімічні та молекулярно-біологічні методи. Ґрунтовно представлено клінічні, лабораторні, інструментальні методи та статистичну обробку даних. Зазначено, що використані сучасні методи забезпечують об'єктивну оцінку ефективності таргетної терапії досліджуваних онкологічних захворювань.

Перший підрозділ розділу «Результати власних досліджень» присвячено епідеміологічним даним щодо раку легень та грудної залози в Сумській області та Україні за період 2014-2023 рр.

В другому підрозділі досліджено клініко-патологічні характеристики хворих на рак легень та грудної залози та їх значення при прогнозуванні ефективності таргетної терапії при недрібноклітинному раку легень (НДКРЛ) та HER2-позитивному РГЗ.

В третьому підрозділі висвітлено вплив молекулярно-генетичних показників пухлин на ефективність таргетної терапії. Проаналізовано результати, отримані внаслідок молекулярного профілювання пухлинної тканини 42 пацієнтів. Також вивчено прогностичне значення мутацій у генах TP53 та STAT6 для НДКРЛ та HER2-позитивного РГЗ.

Четвертий підрозділ присвячено дослідженню клітин пухлинного мікрооточення як потенційних біомаркерів. Виявлено гендерні та асоційовані з палінням особливості розподілу макрофагів M1 та M2 при НДКРЛ, а також їхній вплив на безрецидивну та загальну виживаність. Досліджено вплив регуляторних Т-лімфоцитів (Foxp3+), який виявився неоднозначним залежно від типу пухлини та стадії захворювання. Проаналізовано особливості метаболізму НДКРЛ через експресію GLUT1.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» представлено основні положення роботи, що підтверджують досягнення мети та виконання поставлених завдань.

Висновки логічно витикають із змісту дисертаційної роботи, чітко сформульовані відповідно до поставлених завдань та відповідають меті проведеного дослідження. Основні положення і висновки, що містяться у дисертації, повністю висвітлено в опублікованих наукових роботах.

В цілому позитивно оцінюючи дисертаційне дослідження, зроблено наступні зауваження: у тексті багато скорочень, що ускладнює сприйняття матеріалу. Для більшої обґрунтованості дослідження, можливо, доцільно було б вивчати лише один тип злоякісного новоутворення – НДКРЛ або РГЗ. Для відображення результатів секвенування наступного покоління доцільно застосовувати сучасні статистичні візуалізаційні методики. Враховуючи

невеликий об'єм вибірки, деякі дослідження можна було виконати у формі мета-аналізу, який би допоміг проаналізувати великий об'єм інформації для отримання статистично достовірних результатів.

Перелічені у процесі рецензування роботи недоліки не носять принципового характеру, не впливають на достовірність основних результатів, висновків, рекомендацій та не зменшують оригінальності, масштабності і значимості дослідження, поданого на обговорення спеціалізованої Вченої ради. Дані зауваження, що не впливають на позитивне враження від дисертаційної роботи, враховано та виправлено дисертантом під час рецензування.

Висновок рецензента:

Дисертаційна робота Олександра Винниченка за темою «Клініко-патологічні та молекулярно-генетичні предиктори ефективності таргетної терапії при недрібноклітинному раку легень та HER2-позитивному раку грудної залози» є самостійною і закінченою науково-дослідною роботою, що вирішує актуальну проблему клінічної онкології щодо прогнозування ефективності таргетної терапії при раку легень та грудної залози.

За своєю актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, їх практичним та теоретичним значенням, ступенем обґрунтованості та достовірності наукових положень, сформульованих у висновках і практичних рекомендаціях, повнотою викладення матеріалу в наукових статтях та апробації на наукових форумах, дисертація Олександра Винниченка за темою «Клініко-патологічні та молекулярно-генетичні предиктори ефективності таргетної терапії при недрібноклітинному раку легень та HER2-позитивному раку грудної залози» повністю відповідає паспорту наукової спеціальності 14.01.07 «Онкологія», принципам академічної доброчесності, вимогам пп. 7, 8, 9 Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 17.11.2021 р. № 1197, і вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом МОН України від 12.01.2017 № 40, зі змінами, внесеними згідно з постановами КМУ № 502 від 19.05.2023 р. та № 507 від 03.05.2024 р., та може бути представлена до розгляду в спеціалізованій вченій раді відповідного профілю.

Рецензент:

Головний науковий співробітник, завідувач науково-клінічного відділу пухлин грудної залози та її реконструктивної хірургії клініки онкохірургії ДНП «Національний інститут раку», д-р мед. наук, професор Іван Смоланка також засвідчив у своєму виступі позитивну оцінку дисертації Олександра Винниченка за темою «Клініко-патологічні та молекулярно-генетичні предиктори ефективності таргетної терапії при недрібноклітинному раку легень та HER2-позитивному раку грудної залози».

Недрібноклітинний рак легень (НДКРЛ) та рак грудної залози (РГЗ) є гетерогенними захворюваннями з унікальними біологічними властивостями. Не зважаючи на значний обсяг знань про молекулярно-генетичні особливості пухлин та клітини пухлинного мікрооточення, немає однозначної відповіді щодо їх прогностичного значення та вплив на ефективність таргетної терапії. Крім того, відсутні критерії, за якими можна було б ідентифікувати пацієнтів, що отримають максимальну користь від лікування і тих, що матимуть високий ризик прогресування захворювання. Вирішенню вказаних питань присвячено дисертаційне дослідження.

У «Вступі» обґрунтовано актуальність теми дисертації, визначено мету і задачі дослідження, наукову новизну і практичну значимість роботи, шляхом критичного аналізу висвітлено зв'язок таргетної терапії раку легень та грудної залози із сучасними дослідженнями з визначенням сутності наукової проблеми.

В розділі «Огляд літератури» автором проведено дослідження ролі секвенування наступного покоління у сучасній діагностиці раку легень, проаналізовано літературні дані з питань біологічних механізмів резистентності до трастузумаба, індексу маси тіла як предиктора ефективності таргетної терапії, прогностичного значення маркерів запалення та пухлинного мікрооточення у біологічній поведінці та прогресуванні раку легень та грудної залози.

У розділі «Матеріали та методи досліджень» наведено клінічні характеристики пацієнтів, сформульовано загальні критерії включення і виключення пацієнтів з дослідження, деталізовано представлені базові клініко-патологічні показники пацієнтів, описано гістологічні, імуногістохімічні, молекулярно-біологічні методи дослідження. Ґрунтовно описано клінічний, лабораторний, інструментальний методи, на високому рівні представлено статистичну обробку цифрового матеріалу. Всі використані автором методи дослідження є сучасними, дозволяють провести об'єктивну оцінку ефективності таргетної терапії раку легень та грудної залози.

Перший підрозділ розділу «Результати власних досліджень» включає епідеміологічні дані щодо поширеності раку легень та грудної залози в Сумській області та Україні. У ході вивчення епідеміологічних характеристик раку легень в Сумській області та Україні за період з 2014 по 2023 рр. встановлено, що до 2020 р. захворюваність перебувала на стабільному рівні в Україні та дещо підвищувалася в Сумській області. Проте з 2020 р. на Сумщині та в Україні спостерігається значне зниження захворюваності та збільшення частки осіб із невідомими стадіями.

У другому підрозділі результатів власних досліджень вивчено вплив клініко-патологічних характеристик пацієнта на ефективність таргетної терапії при НДКРЛ та HER2-позитивному РГЗ. Встановлено, що індекс маси тіла не впливає на ризик розвитку тромбоемболій, кровотеч та артеріальної гіпертензії у хворих, що отримують терапію бевацизумабом. Незалежними

предикторами загальної виживаності пацієнтів з НДКРЛ визначено стать та рівень тромбоцитів крові.

Третій підрозділ присвячено дослідженню впливу молекулярно-генетичних властивостей пухлини на ефективність таргетної терапії. Визначено мутаційний профіль хворих на НДКРЛ методом секвенування наступного покоління. Продемонстровано, що 11 із 42 пацієнтів з радикально пролікованим НДКРЛ є носіями драйверних мутацій. Також за допомогою імуногістохімічних досліджень вивчено роль мутацій у генах STAT6 та TP53 щодо ефективності таргетної терапії.

Підрозділ 4 розділу «Результати власних досліджень» присвячено вивченню клітин пухлинного мікрооточення як потенційних біомаркерів таргетної терапії. Показано, що чоловіки у порівнянні з жінками мають більшу кількість макрофагів M1 у пухлинних острівцях та стромі. Паління асоційовано з більшою кількістю макрофагів M1 в острівцях. Також досліджено вплив регуляторних Т-лімфоцитів у хворих на HER2-позитивний РГЗ та НДКРЛ. Вивчено особливості метаболізму НДКРЛ та його вплив на виживаність пацієнтів.

В останньому розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» наведено основні положення роботи, які засвідчують реалізацію поставленої мети і задач дисертаційної роботи.

Висновки та практичні рекомендації повністю відображають матеріали дисертації і ґрунтуються на отриманих автором фактах, що представлено в опублікованих наукових роботах.

В цілому позитивно оцінюючи дисертаційне дослідження, зроблено зауваження щодо необхідності виправлення орфографічних технічних помилок. Наголошено на необхідності обґрунтування неоднорідності у групах пацієнтів. Для підрахунку клітин пухлинного мікрооточення рекомендовано використовувати нову методику, запропонована International TILS Working Group. Під час рецензування дисертантом враховано зазначені зауваження, що не впливають на позитивне враження від дисертаційної роботи, та усунуто вказані недоліки.

Висновок рецензента:

Дисертаційна робота Олександра Винниченка за темою «Клініко-патологічні та молекулярно-генетичні предиктори ефективності таргетної терапії при недрібноклітинному раку легень та HER2-позитивному раку грудної залози», є закінченим, самостійно виконаним науковим дослідженням, яке присвячене вирішенню актуальної проблеми клінічної онкології – прогнозування ефективності таргетної терапії за сучасними клініко-патологічними та молекулярно-генетичними чинниками при раку легень та грудної залози.

За своєю актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, їх практичним та теоретичним значенням, ступенем обґрунтованості та достовірності наукових положень, сформульованих у висновках і практичних рекомендаціях, повнотою викладення матеріалу в наукових статтях та

апробації на наукових форумах, дисертація Олександра Винниченка за темою «Клініко-патологічні та молекулярно-генетичні предиктори ефективності таргетної терапії при недрібноклітинному раку легень та HER2-позитивному раку грудної залози» повністю відповідає паспорту наукової спеціальності 14.01.07 «Онкологія», принципам академічної доброчесності, вимогам пп. 7, 8, 9 Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 17.11.2021 р. № 1197, і вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом МОН України від 12.01.2017 № 40, зі змінами, внесеними згідно з постановами КМУ № 502 від 19.05.2023 р. та № 507 від 03.05.2024 р., та може бути представлена до розгляду в спеціалізованій вченій раді відповідного профілю.

Рецензент:

Завідувач кафедри хірургії, травматології, ортопедії та фтизіатрії Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету, д-р мед. наук, професор Ігор Дужий схвалив дисертаційне дослідження Олександра Винниченка за темою «Клініко-патологічні та молекулярно-генетичні предиктори ефективності таргетної терапії при недрібноклітинному раку легень та HER2-позитивному раку грудної залози».

Зазначено, що у світовій структурі онкологічної захворюваності перші два місця у 2022 р. посіли рак легень (2,5 млн нових випадків) та РГЗ (2,3 млн). Аналогічна ситуація спостерігається і в Україні за показниками захворюваності та смертності серед чоловіків та жінок відповідно. Прогрес у таргетній терапії, яка спрямована на специфічні молекулярні мішені, значно розширив можливості лікування НДКРЛ та РГЗ, демонструючи меншу токсичність порівняно з хіміотерапією. Застосування препаратів, таких як трастузумаб при HER2-позитивному РГЗ та бевацизумаба при НДКРЛ, стало рутинною практикою. Однак, проблема розвитку резистентності, що призводить до прогресування захворювання, залишається актуальною. Для подолання резистентності важливим є глибоке розуміння мутаційних профілів пухлин, взаємодії пухлинних клітин з мікрооточенням, ролі імунної системи та запальних процесів.

У вступі обґрунтовано актуальність теми, сформульовано мету та завдання дослідження, визначено наукову новизну та практичне значення, а також здійснено критичний аналіз сучасного стану проблеми та її зв'язку з таргетною терапією раку легень та грудної залози.

Огляд літератури (розділ 1) містить аналіз літературних даних з ключових аспектів дослідження: роль секвенування наступного покоління в діагностиці раку легень, біологічні механізми резистентності до трастузумабу, індекс маси тіла як предиктор ефективності таргетної терапії, а також прогностичне значення маркерів запалення та особливостей пухлинного мікрооточення при раку легень та грудної залози.

В розділі «Матеріали та методи досліджень» детально описано клінічну характеристику дослідженої когорти пацієнтів, критерії їх включення та

виключення, базові клініко-патологічні показники, а також застосовані гістологічні, імуногістохімічні, молекулярно-біологічні, клінічні, лабораторні, інструментальні та статистичні методи дослідження, підкреслюючи їх сучасність та адекватність для оцінки ефективності таргетної терапії.

Розділ «Результати власних досліджень» включає чотири підрозділи:

В підрозділі 1 представлено епідеміологічні дані щодо захворюваності та смертності від раку легень та грудної залози в Сумській області та Україні за період 2014-2023 рр.

В підрозділі 2 наведено аналіз впливу клініко-патологічних характеристик пацієнтів (включаючи ІМТ, стать, рівень тромбоцитів, наявність метастазів, ступінь диференціації пухлини, маркери запалення) на ефективність таргетної терапії та виживаність при НДКРЛ та HER2-позитивному РГЗ.

Підрозділ 3 присвячено дослідженню впливу молекулярно-генетичних властивостей пухлини (мутаційний профіль НДКРЛ, мутації генів TP53 та STAT6) на ефективність таргетної терапії та виживаність пацієнтів.

В підрозділі 4 вивчено роль клітин пухлинного мікрооточення (макрофаги, регуляторні Т-лімфоцити) та особливостей метаболізму пухлини (експресія GLUT1) як потенційних біомаркерів таргетної терапії при НДКРЛ та HER2-позитивному РГЗ.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» проведено синтез отриманих даних, співставлено їх з результатами інших досліджень та обґрунтовано досягнення поставленої мети.

Висновки та практичні рекомендації узагальнюють основні наукові результати дисертації та пропонують шляхи їх практичного застосування. Наукові положення викладено в опублікованих дисертантом працях.

Недоліки дисертації щодо їх змісту та оформлення: під час оцінювання прогностичних факторів виживаності у хворих на НДКРЛ та РГЗ не враховано мутаційний статус. Виконання секвенування наступного покоління для когорти із 42 пацієнтів не відображає реального стану поширеності генетичних мутацій в Сумській області. Для отримання статистично достовірних даних необхідне проведення дослідження, яке б включало більшу кількість пацієнтів. Також у тексті трапляються русизми та граматичні помилки.

Перелічені у процесі рецензування роботи недоліки не носять принципового характеру, не впливають на достовірність основних результатів, висновків, рекомендацій та не зменшують оригінальності, масштабності і значимості дослідження, поданого на обговорення спеціалізованої Вченої ради. Дані зауваження, що не впливають на позитивне враження від дисертаційної роботи, враховано та виправлено дисертантом під час рецензування.

Висновок рецензента:

Дисертаційна робота Олександра Винниченка «Клініко-патологічні та молекулярно-генетичні предиктори ефективності таргетної терапії при недрібноклітинному раку легень та HER2-позитивному раку грудної залози» є завершеним самостійним науковим дослідженням, в якому вирішується важлива наукова проблема – прогнозування ефективності таргетної терапії при раку легень та грудної залози.

За своєю актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, їх практичним та теоретичним значенням, ступенем обґрунтованості та достовірності наукових положень, сформульованих у висновках і практичних рекомендаціях, повнотою викладення матеріалу в наукових статтях та апробації на наукових форумах, дисертація Олександра Винниченка «Клініко-патологічні та молекулярно-генетичні предиктори ефективності таргетної терапії при недрібноклітинному раку легень та HER2-позитивному раку грудної залози» повністю відповідає паспорту наукової спеціальності 14.01.07 «Онкологія», принципам академічної доброчесності, вимогам пп. 7, 8, 9 Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 17.11.2021 р. № 1197, і вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом МОН України від 12.01.2017 № 40, зі змінами, внесеними згідно з постановами КМУ № 502 від 19.05.2023 р. та № 507 від 03.05.2024 р., та може бути представлена до розгляду в спеціалізованій вченій раді відповідного профілю.

В обговоренні дисертації взяли участь:

Провідний науковий співробітник науково-клінічного відділу торако-абдомінальної онкології клініки онкохірургії, д-р мед. наук Антон Бурлака:

Тема, яка вивчалася є надзвичайно актуальною. Ми лікуємо пацієнтів, але не завжди отримуємо ефект, на який очікували. Саме тому необхідні чіткі біомаркери, на які ми б могли орієнтуватися при прогнозуванні ефективності таргетної терапії. Таргетна терапія може значно покращити якість життя пацієнтів та тривалість життя. Дослідження, які ведуться у напрямку прогнозування ефективності лікування мають важливе практичне та наукове значення, враження від дисертаційної роботи позитивне, тому рекомендую дану роботу до офіційного захисту.

д-р мед. наук, професор Юрій Гріневич:

Таргетна терапія та імунотерапія є дуже перспективними напрямками лікування пацієнтів, особливо при наявності метастазів. Це лікування часто поєднують із хіміотерапією та променевою терапією, завдяки чому покращують якість життя пацієнтів та його тривалість. Пухлинне мікрооточення має величезний вплив на результати таргетної терапії, тому потребує більшої уваги наукової спільноти. Дане дисертаційне дослідження є дуже актуальним, оскільки покликане вирішити наукову проблему – визначити фактори, від яких залежить ефективність таргетної терапії. За

обсягом досліджень та отриманими результатами дисертаційна робота відповідає докторській дисертації та рекомендована до офіційного захисту.

Лікар-хірург-онколог науково-клінічного відділу пухлин грудної залози та її реконструктивної хірургії клініки онкохірургії, д-р мед. наук Андрій Ляшенко:

Дисертаційне дослідження актуальне, має важливе значення для оцінки ефективності таргетної терапії. Були використані сучасні біомаркери для оцінювання стану пухлинного мікрооточення. Крім того, за допомогою секвенування наступного покоління було досліджено молекулярний профіль серед пацієнтів, хворих на рак легень. Дисертант застосовував сучасні методи статистичного аналізу. Дана робота справляє позитивне враження, підтримую її та рекомендую до офіційного захисту.

Завідувач науково-дослідної лабораторії медичної фізики та біоінженерії, д-р біол. наук, професор Валерій Орел:

Актуальність дисертаційної роботи не викликає сумнівів. Сучасні молекулярно-генетичні дослідження для визначення ефективності таргетної терапії при лікуванні раку легень і грудної залози було проведено у співпраці між кафедрами онкології та патологічної анатомії Сумського державного університету. Було залучено пацієнтів, які отримували лікування в Сумському обласному клінічному онкологічному центрі. Дисертаційна робота виглядає перспективною, оцінюю її позитивно, рекомендую її до офіційного захисту.

Завідувач науково-клінічного відділу клінічної онкології клініки онкогематології та клінічної онкології, д-р мед. наук Сергій Лялькін:

Дане дисертаційне дослідження є актуальним та має великі перспективи. Застосовувані методи досліджень та аналізу є сучасними. Робота виглядає масштабною, оскільки були задіяні хворі на рак легень та рак грудної залози, які отримували таргетну терапію. Автор детально вивчив клініко-патологічні предиктори ефективності таргетної терапії, а також молекулярно-генетичні біомаркери, від яких залежить перебіг захворювання. Для виконання дисертаційного дослідження була застосована велика кількість діагностичних методик, завдяки яким вдалося досягнути поставленої мети та ідентифікувати незалежні предиктори ефективності таргетної терапії на рівні організму, пухлини та пухлинного мікрооточення. Підтримую дану роботу та рекомендую її до офіційного захисту.

На підставі доповіді здобувача, відповідей на запитання учасників апробаційної ради, виступу рецензентів та їх висновків, наукової дискусії та обговорення дисертації учасниками апробаційної ради ДНП «Національний інститут раку», спільне засідання дійшло висновку:

Висновок

щодо дисертації канд. мед. наук Олександра Винниченка за темою «Клініко-патологічні та молекулярно-генетичні предиктори ефективності таргетної терапії при недрібноклітинному раку легень та HER2-позитивному раку грудної залози» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціальність 14.01.07 «Онкологія»).

1. Характеристика особистості здобувача

Винниченко Олександр Ігорович, 1985 року народження, хірург-онколог торакального відділення КНП СОР «Сумський обласний клінічний онкологічний центр», канд. мед. наук, має глибокі професійні знання.

Володіє сучасними методами діагностики та лікування пухлин легень та грудної залози, таргетної терапії злоякісних новоутворень, методами наукового дослідження та сучасної статистичної оцінки отриманих результатів.

2. Затвердження теми дисертації

Тема дисертації затверджена на засіданні вченої ради Сумського державного університету 14 вересня 2023 р., протокол № 2 за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціальність 14.01.07 «Онкологія»).

3. Актуальність теми дисертації

У 2022 році у світі було зареєстровано 2,5 мільйони нових випадків раку легень та 2,3 мільйони випадків РГЗ, що дозволило цим захворюванням зайняти відповідно перше та друге місця у структурі захворюваності на злоякісні новоутворення. В Україні рак легень та РГЗ займають перші місця в структурі захворюваності та смертності у чоловіків та жінок.

За останні два десятиліття спостерігається значний прогрес у медикаментозній терапії злоякісних новоутворень, зокрема таргетній терапії раку легень та грудної залози. У порівнянні із системною хіміотерапією, дія таргетних препаратів асоційована із меншим спектром токсичності та спрямована на специфічні генетичні біомаркери, що впливають на поділ, ріст та поширення злоякісних клітин. Важливими перевагами таргетної терапії є сумісність з іншими протипухлинними препаратами, менша кількість побічних ефектів, прицільна дія на пухлину при мінімальному впливі на здорові клітини та ефективність у пацієнтів з метастатичним процесом.

На перебіг злоякісного новоутворення та ефективність таргетної терапії потенційно впливає велика кількість факторів, які обумовлені властивостями

організму пацієнта, особливостями пухлини та пухлинного мікрооточення. Імунна система відіграє ключову роль у розвитку злоякісних новоутворень. Проліферацію, виживаність злоякісних клітин та неоангіогенез все частіше пов'язують із наявністю хронічного системного запалення низького ступеня, яке стимулює розвиток імуносупресивного фенотипу, порушує адаптивні імунні відповіді та сприяє прогресуванню злоякісних пухлин.

Останнє десятиліття в клінічній онкології все більше уваги приділяють ролі індексу маси тіла (ІМТ) у ефективності терапії та виживаності пацієнтів з різними злоякісними новоутвореннями. Вплив ІМТ є неоднозначним і може залежати від типу раку, стадії захворювання, віку пацієнта та застосовуваних терапевтичних режимів.

Вивчення механізмів резистентності обумовило значний інтерес до мутаційних профілів НДКРЛ та РГЗ, які сприяють розробці нових терапевтичних підходів та підвищення рівня виживаності та якості життя пацієнтів. Крім класичних мутацій, характерних для НДКРЛ та РГЗ, головним чинником, відповідальним за канцерогенез є ген-супресор TP53. Діючи як фактор транскрипції, білок p53 приймає участь у багатьох клітинних процесах, включаючи репарацію ДНК, контроль клітинного циклу, аутофагію, апоптоз, старіння та може виступати предиктором ефективності таргетної терапії.

Перспективним напрямком таргетної терапії також є вплив на транскрипційні фактори, зокрема на ген STAT6, що розташований на хромосомі 12q і забезпечує продукування білків, які відіграють центральну регуляторну функцію у експресії генів.

Підходи, які зосереджені на впливі на пухлинне мікрооточення та подолання імунологічної резистентності, вважаються найбільш перспективними для покращення контролю над захворюванням та подовження загальної виживаності. Ефективність таргетної терапії може значною мірою залежати від пухлинного мікрооточення. Більшість лімфоцитів, що інфільтрують пухлину, представлені Т-ефекторними та Т-регуляторними клітинами, які мають різне прогностичне значення. Крім того, важливу роль у прогресуванні захворювання відіграють асоційовані з пухлиною макрофаги. Вони складають переважну більшість серед імунних клітин, що інфільтрують солідні пухлини та демонструють значну неоднорідність та високу пластичність.

Отже, НДКРЛ та РГЗ є гетерогенними захворюваннями з унікальними біологічними властивостями. Не зважаючи на значний обсяг знань про молекулярно-генетичні особливості пухлин та клітини пухлинного мікрооточення, немає однозначної відповіді щодо їх прогностичного значення та вплив на ефективність таргетної терапії. Крім того, відсутні критерії, за якими можна було б ідентифікувати пацієнтів, що отримають максимальну користь від лікування і тих, що матимуть високий ризик прогресування захворювання. Дисертаційна робота присвячена вивченню вказаних питань.

4. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана в Сумському державному університеті Міністерства освіти та науки України як складова Рамкової програми Європейського Союзу з наукових досліджень та інновацій «Горизонт 2020» «Роль системи репарації ДНК у патогенезі та імуногенності раку легень» (номер державної реєстрації: 0123U102755, шифр теми: РН/ 11 – 2023, прикладна, термін виконання: 2023–2024 рр).

5. Наукові положення, розроблені особисто здобувачем, та їх новизна

Уточнено та доповнено дані про динаміку захворюваності та смертності від раку легень та РГЗ в Сумській області та Україні. Проведений порівняльний аналіз стандартизованих даних між Україною, США та Китаєм.

Уточнено наукові дані про незалежні предиктори, які впливають на ефективність таргетної терапії та виживаність пацієнтів, хворих на НДКРЛ та РГЗ. Доповнено наукові дані про комплексний вплив різних клініко-патологічних характеристик, включаючи ІМТ, на виживаність без прогресування та загальну виживаність пацієнтів. Уточнено наукові дані щодо маркерів запалення, які впливають на прогноз та ефективність таргетної терапії у пацієнтів, хворих на НДКРЛ та РГЗ.

Вперше за допомогою секвенування наступного покоління виконано мутаційне профілювання пацієнтів Сумської області, хворих на НДКРЛ.

Уточнено наукові дані, що мутація гену TP53 пов'язана з високою чутливістю до комбінації хіміотерапії з трастузумабом у хворих на HER2-позитивний РГЗ з поширеним метастатичним процесом. Уточнено наукові дані про вплив мутації в гені TP53 на безрецидивну та загальну виживаність.

Вперше досліджено мутацію у гені STAT6 у ролі предиктора резистентності до трастузумаба у пацієнтів, хворих на HER2-позитивний РГЗ з метастазами. Вперше вивчено імуносупресивний вплив STAT6 на пухлинне мікрооточення та визначено механізми регіонарного метастазування у пацієнтів з радикально пролікованим НДКРЛ.

Доповнено наукові дані про прогностичне значення регуляторних Т-лімфоцитів та асоційованих із пухлиною макрофагів у пацієнтів, хворих на РГЗ, що отримували терапію трастузумабом.

Уточнено наукові дані про вплив транспортерів глюкози, зокрема GLUT1, на метаболізм НДКРЛ та виживаність пацієнтів.

Доповнено наукові дані про асоційовані з пухлиною макрофаги, регуляторні Т-лімфоцити, ген TP53, STAT6 та GLUT1 як прогностичні біомаркери перебігу НДКРЛ та потенційні точки впливу нових препаратів таргетної дії.

6. Теоретичне та практичне значення результатів дослідження

Отримані результати дослідження мають як практичне, так і теоретичне значення. Встановлені дані значно розширюють уявлення про прогнозування ефективності таргетної терапії при раку легень та грудної залози.

Визначено прогностичну значущість клініко-патологічних характеристик пацієнтів, молекулярно-генетичних властивостей пухлин та особливостей пухлинного мікрооточення, які впливають на ефективність таргетної терапії при раку легень та грудної залози.

Встановлено незалежні предиктори ефективності таргетної терапії при раку легень та грудної залози, що дозволяє оцінити прогноз перебігу захворювання при персоналізованому підході, забезпечити вищу ефективність лікування, покращити безрецидивну та загальну виживаність хворих. Це дозволить на практиці за допомогою встановлених критеріїв ідентифікувати пацієнтів, що отримають найбільшу користь від таргетної терапії, а також тих, хто матиме високий ризик рецидиву та прогресування захворювання.

Розроблено діагностичний алгоритм для прогнозування ефективності таргетної терапії НДКРЛ та РГЗ та персоніфікації лікування, що дозволяє за допомогою запропонованих біомаркерів виявити пацієнтів, резистентних до трастузумаба, які потребують інтенсифікації медикаментозної терапії або поєднання таргетної терапії з іншими методами протипухлинної терапії. Отримані дані можуть впливати на вибір лікувальної тактики у пацієнтів з наявністю метастазів при раку легень та грудної залози.

Розширено уявлення про вплив мутацій на прогноз і перебіг НДКРЛ та РГЗ. Визначено механізми метастазування з урахуванням особливостей пухлинного мікрооточення при НДКРЛ.

Встановлено поширеність драйверних мутацій серед жителів Сумської області, що обґрунтовує необхідність створення більшої кількості молекулярно-генетичних лабораторій, підготовки фахівців даної галузі та надання пакету послуг від Національної служби здоров'я для покриття витрат на проведення генетичного профілювання пухлин.

Результати проведеного дослідження можуть бути використані в клінічній онкології, хірургії, патологічній фізіології та патологічній анатомії.

Результати дослідження впроваджені у практичну діяльність Сумського обласного клінічного онкологічного центру, багатопрофільного медичного центру «Медея», медичного центру хірургічного профілю «Надія», а також у навчальний процес на кафедрах онкології вищих навчальних закладів України (Івано-Франківського національного медичного університету, Буковинського державного медичного університету, Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету, Харківського національного медичного університету).

7. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації

Робота виконана на сучасному науково-методичному рівні. Усі наукові положення, висновки випливають зі змісту роботи, аргументовані, обґрунтовані та достовірні, базуються на достатній кількості спостережень і забезпечуються адекватною статистичною обробкою та логічною інтерпретацією одержаних даних. Основні положення роботи мають наукове та практичне значення. Кожен висновок науково аргументований і узагальнює відповідний комплекс результатів проведених досліджень, направлених на вирішення поставлених мети і завдань дослідження.

Фактичний матеріал дисертації включає:

Структура дисертації є традиційною, відповідає вимогам ДАК. Дисертація написана на 383 сторінках комп'ютерного тексту. Обсяг повного тексту становить 276 сторінок. Робота ілюстрована 64 рисунками, містить 44 таблиці і складається з вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 4 підрозділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, що містить 705 посилань, оформлених у Vancouver Citation Style.

Основний зміст розділів та результати роботи представлено у відповідних публікаціях.

Первинна документація по докторській дисертації Олександра Винниченка містить дані про 229 пацієнтів, які впродовж 2014–2024 років отримували таргетну терапію в Сумському обласному клінічному онкологічному центрі. Комісія з перевірки первинної документації Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету відзначила наявність та достовірність первинних документів (амбулаторних карток, наявність результатів лабораторних аналізів пацієнтів та результатів молекулярного профілювання, імуногістохімічного дослідження, результатів статистичного аналізу) та повну відповідність даних, що в них містяться, матеріалам документації дисертаційної роботи. Акт перевірки первинної документації затверджений головою комісії з перевірки первинної документації Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету, д-ром мед. наук В.З. Сікорою 16.01.2025 року.

8. Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертації повідомлені та обговорені на XIII з'їзді онкологів та радіологів України (Київ, 2016), Міжнародних науково-практичних конференціях молодих вчених та студентів «Актуальні питання клінічної та профілактичної медицини» Медичного інституту Сумського державного університету (Суми, 2016, 2017), XIV з'їзді онкологів та радіологів України (Київ, 2021), Міжнародній науковій конференції з медицини, організованої в рамках 79-ї Міжнародної наукової конференції Латвійського університету (Рига, 2021), BioGENext: конференції з терапії наступного покоління (Київ, 2024), X науково-практичної конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2024), Восьмій Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (Дніпро, 2024), VII науково-практичній internet-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів та хвороб та їх фармакологічна корекція» (Харків, 2024), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука – 2024» (Полтава, 2024) та 7-ому Міжнародному середземноморському конгресі з наукових досліджень (Валенсія, 2025).

9. Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях та особистий внесок у них автора

Матеріали дисертації повною мірою викладені в 41 науковій публікації. За темою дисертації опубліковано 29 статей, з них індексованих в наукометричних базах Scopus та Web of Science - 16; опублікованих у наукових фахових виданнях, затверджених Міністерством освіти та науки України (категорія Б) - 13.

Матеріали, розкриті в наукових публікаціях, відповідають змісту дисертаційної роботи.

Особистий внесок дисертанта в опублікованих працях полягав у формуванні концепції та дизайну роботи, зборі даних, інтерпретації результатів статистичного аналізу, узагальненні результатів дослідження, написанні та підготовці публікацій до друку.

Основні положення дисертації з достатньою повнотою обговорені на даному засіданні.

10. Список робіт, опублікованих за темою дисертації, та конкретний внесок здобувача

Статті, опубліковані у наукових журналах, внесених до наукометричних баз *Scopus* або *Web of Science*

1. Vynnychenko O., Moskalenko R., Moskalenko Y. Lung cancer in Ukraine. Clinical and preventive medicine. 2025;40(2):6-14. doi: 10.31612/2616-4868.2.2025.01. *(Особистий внесок здобувача: аналіз епідеміологічних даних, написано текст статті)*
2. Vynnychenko O., Moskalenko Y., Moskalenko R. Markers of inflammation as predictors of efficacy of trastuzumab therapy in HER2-positive metastatic breast cancer patients. Regul Mech Biosyst. 2025;16(1):1–6. doi:10.15421/0225003 *(Особистий внесок здобувача: здійснено пошук даних, написано текст статті та сформульовано висновки)*.
3. Vynnychenko O., Moskalenko Yu., Moskalenko R. The role of TP53 gene mutation in the survival of non-small cell lung cancer patients. East Ukr Med J. 2025;13(1):245-256. doi: [https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13\(1\):245-256](https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13(1):245-256) *(Особистий внесок здобувача: здійснено аналіз даних, написано текст статті та сформульовано висновки)*.
4. Vynnychenko O.I., Moskalenko Y.V., Piddubnyi A.M., Moskalenko R.A. Distribution of M1 and M2 macrophages and their impact on survival in non-small cell lung cancer. Rep. of Morph. 2025;31(1):37-44. [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2025-31\(1\)-05](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2025-31(1)-05) *(Особистий внесок здобувача: здійснено аналіз даних, написано текст статті та сформульовано висновки)*.
5. Vynnychenko O.I., Moskalenko Y.V., Moskalenko R.A. STAT6 as a biomarker of trastuzumab resistance in patients with metastatic HER2-positive breast cancer. Ukrainian journal of radiology and oncology. 2025;33(1):30-41. <https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2025.30-41> *(Особистий внесок здобувача: здійснено аналіз даних, написано текст статті та сформульовано висновки)*.
6. Vynnychenko O., Moskalenko R. Impact of body mass index on survival and risk of severe adverse events in metastatic non-small cell lung cancer patients treated with bevacizumab. Одеський медичний журнал. 2025;192(1):36-40. doi: 10.32782/2226-2008-2025-1-7 *(Особистий внесок здобувача: здійснено пошук даних, написано текст статті та сформульовано висновки)*.
7. Vynnychenko O.I., Lakhtaryna R.Y., Moskalenko Y.V. Breast cancer in Ukraine during the last decade. World of Med and Biol. 2024;90(4):30-33. doi: 10.26724/2079-8334-2024-4-90-30-33 *(Особистий внесок здобувача: виконано аналіз епідеміологічних даних, написано текст статті)*.
8. Vynnychenko O., Moskalenko Yu. Inflammatory markers as predictors of efficacy of bevacizumab and tyrosine kinase inhibitors therapy in metastatic non-small cell lung cancer patients. East Ukr Med J. 2024;12(4):1007-1017. doi: [https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12\(4\):1007-1017](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(4):1007-1017) *(Особистий внесок*

здобувача: здійснено пошук даних, написано текст статті та сформульовано висновки).

9. Vynnychenko O., Moskalenko Yu., Yazykov O., Tymchenko I., Seleznev O., Sulaieva O., Moskalenko R. Prognostic role of STAT6 in patients with non-small cell lung cancer. Regul Mech Biosyst. 2024;15(4):868-74. doi:10.15421/0224125 (Особистий внесок здобувача: здійснено аналіз даних, написано текст статті та сформульовано висновки).

10. Vynnychenko O.I., Moskalenko Y.V., Yazykov O.V., Seleznev O.O., Sulaieva O.M., Moskalenko R.A. GLUT1 expression in patients with non-small cell lung cancer and its impact on survival. Rep. of Morph. 2024;30(4):21–8. doi.org/10.31393/morphology-journal-2024-30(4)-03 (Особистий внесок здобувача: здійснено аналіз даних, написано текст статті та сформульовано висновки).

11. Vynnychenko O.I., Moskalenko Y.V., Moskalenko R.A., Dudnichenko O.S., Rysovana L.M., Hrankina S.S. A single-center, cohort study of the mutational profile of Ukrainian patients with non-small cell lung cancer. Ukrainian journal of radiology and oncology. 2024;32(4):504–517. doi: https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2024.504-517 (Особистий внесок здобувача: здійснено аналіз даних, написано текст статті та сформульовано висновки).

12. Vynnychenko O.I., Moskalenko Y.V. Prognostic impact of body mass index on metastatic HER2-positive breast cancer survival. Ukrainian Journal of Radiology and Oncology. 2024;32(3):363–376. doi.org/10.46879/ukroj.3.2024.363-376 (Особистий внесок здобувача: написано текст статті, сформульовано висновки).

13. Vynnychenko O., Moskalenko R. Biological mechanisms of resistance to trastuzumab and ways to overcome them: Modern problems of clinical oncology. Regul Mech Biosyst. 2024;15(2):345–352 doi: 10.15421/022449 (Особистий внесок здобувача: виконано літературний пошук та аналіз даних).

14. Moskalenko Yu.V., Vynnychenko O.I., Sulaieva O.M., Moskalenko R.A. The role of next-generation sequencing in lung cancer diagnosis. East Ukr Med J. 2023; 11(3):214-223. doi: https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11(3):214-223 (Особистий внесок здобувача: здійснено літературний пошук та аналіз даних).

15. Smorodska O.M., Moskalenko Y.V., Vynnychenko I.O., Vynnychenko O.I., Kostuchenko V.V. Modern vector in treatment of patients with lung cancer: tyrosine kinase inhibitors in epidermal growth factor receptor mutations (literature review). Medicni Perspektivi. 2021;26(2):4–11. doi.org/10.26641/2307-0404.2021.2.234379 (Особистий внесок здобувача: здійснено пошук та аналіз даних).

16. Винниченко І.О., Москаленко Ю.В., Сердюк М.Ю., Винниченко О.І. Особливості диференціальної діагностики доброякісних пухлин легень та її значення для вибору хірургічної тактики. Клінічна хірургія. 2018;85(4):67–70. doi: 10.26779/25221396.2018.04.67 (Особистий внесок здобувача: здійснено літературний пошук та аналіз даних).

**Статті, опубліковані у наукових фахових виданнях, затверджених
Міністерством освіти та науки України:**

1. Vynnychenko O.I., Moskalenko Y.V., Piddubnyi A.M., Moskalenko R.A. Prognostic significance of Foxp3 in radically treated non-small cell lung cancer patients. *Art of Med.* 2025;33(1):25-32. doi: 10.21802/artm.2025.1.33.25 *(Особистий внесок здобувача: здійснено аналіз даних, написано текст статті та сформульовано висновки).*
2. Vynnychenko O.I., Moskalenko Y.V., Denysenko A.P., Moskalenko R.A. Prognostic significance of TP53 gene mutation in patients with metastatic HER2-positive breast cancer. *Art of Med.* 2024;32(4):12-9. <https://doi.org/10.21802/artm.2024.4.32.12> *(Особистий внесок здобувача: виконано дослідження, написано текст статті та сформульовано висновки).*
3. Vynnychenko O., Moskalenko Y., Derevianko T., Moskalenko R. Prognostic significance of tumor-associated macrophages in metastatic HER2-positive breast cancer patients' survival. *Bukovinian Medical Herald.* 2024;28(4):74–80. doi: 10.24061/2413-0737.28.2.110.2024.20 *(Особистий внесок здобувача: здійснено аналіз даних, написано текст статті та сформульовано висновки).*
4. Vynnychenko O.I., Moskalenko Yu.V., Moskalenko R.A. The prognostic significance of FOXP3 expression in patients with metastatic HER2-positive breast cancer. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine.* 2024;32(4(51)):495–504. doi: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-51-05> *(Особистий внесок здобувача: здійснено аналіз даних, написано текст статті та сформульовано висновки).*
5. Vynnychenko O.I., Moskalenko R.A. Are Alectinib-induced myalgia and elevation creatinine phosphokinase predictors of high recurrence-free survival? Case report. *Art of Medicine.* 2024;2(30):140–143. doi: 10.21802/artm.2024.2.30.140 *(Особистий внесок здобувача: описано випадок з практики, сформульовані висновки).*
6. Vynnychenko O., Kovchun V. Successful treatment of metastatic lung adenocarcinoma with Lazertinib: a case report. *Bukovinian Medical Herald.* 2024;28(2):133–136. doi: 10.24061/2413-0737.28.2.110.2024.20 *(Особистий внесок здобувача: описано випадок з практики, сформульовані висновки).*
7. Сулаєва О., Потоцька О., Козаков Д., Лівшун С., Панько М., Винниченко О., Москаленко Ю., Москаленко Р. Молекулярні біомаркери в менеджменті пацієнтів з недрібноклітинним раком легень. *Практична онкологія.* 2024;7(1):27-35. <https://doi.org/10.22141/2663-3272.7.1.2024.97> *(Особистий внесок здобувача: здійснено літературний пошук).*
8. Смородська О.М., Москаленко Ю.В., Винниченко О.І., Привалова А.О., Костюченко В.В. Поширеність раку легень: від локального до глобального. *Art of Medicine.* 2021;2(18):116-123. doi: 10.21802/artm.2021.2.18.116 *(Особистий внесок здобувача: проведено аналіз даних Національного канцер-реєстру України).*

9. Moskalenko Y.V., Vynnychenko I.O., Smorodska O.M., Vynnychenko O.I., Moskalenko R.A. PD-L1 testing as a way of personalizing the treatment of non-small cell lung cancer. *Likars'ka sprava*. 2019;5-6:40-45. doi: [https://doi.org/10.31640/JVD.4.2019\(4\)](https://doi.org/10.31640/JVD.4.2019(4)) (*Особистий внесок здобувача: проведено літературний пошук, сформульовано висновки*).
10. Винниченко І.О., Москаленко Ю.В., Винниченко О.І., Сердюк М.Ю., Терновенко О.А. Перспективи застосування найсучасніших методів діагностики раку легень. *Лікарська справа*. 2019;4:3–7. doi: [https://doi.org/10.31640/JVD.4.2019\(1\)](https://doi.org/10.31640/JVD.4.2019(1)) (*Особистий внесок здобувача: здійснено літературний пошук та аналіз даних*).
11. Винниченко І.О., Москаленко Ю.В., Винниченко О.І., Москаленко Р.А., Піддубний А.М. Бульозний пемфігоїд Левера у хворого на метастатичний рак легені після лікування атезолізумабом. *Клінічна онкологія*. 2019;9(1):1–3. doi: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.38.22146 (*Особистий внесок здобувача: проведено біопсію, сформульовано висновки*).
12. Винниченко О.І., Привалова А.О., Смородська О.М., Винниченко О.І., Москаленко Ю.В. Рідинна біопсія: перспективи застосування в онкології (огляд літератури). *Art of Medicine*. 2018;1(5):85–91. (*Особистий внесок здобувача: здійснено літературний пошук та аналіз даних*).
13. Винниченко І.О., Москаленко Ю.В., Тарасенко С.В., Винниченко О.І., Пустовгар Л.Г., Смородська О.М., Сердюк М.Ю. Аналіз поширеності раку легенів серед жінок Сумської області. *Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень*. 2017;5(3):881–890. (*Особистий внесок здобувача: виконано статистичну обробку результатів дослідження*).

Тези та доповіді

1. Vynnychenko O., Moskalenko R. STAT6 as a biomarker of trastuzumab resistance in patients with metastatic HER2-positive breast cancer. 7th International Mediterranean Scientific Research Congress, Valencia, January 9–11, University of Valencia, Spain, 2025. P. 64.
2. Роль мутантного p53 у виживаності пацієнтів з радикально пролікованим недрібноклітинним раком легень. Медична наука – 2024: матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених, м. Полтава, 5 грудня 2024 р. Полтава: Полтава-2024, 2024. С. 53–54.
3. Москаленко Ю., Винниченко О., Москаленко Р. Одноцентрове, когортне дослідження мутаційного профілю українських пацієнтів, хворих на недрібноклітинний рак легень. Механізми розвитку патологічних процесів та хвороб та їх фармакологічна корекція: матеріали VII науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю, м. Харків, 14 листопада 2024 р. Харків: НФаУ, 2024. С. 71.
4. Винниченко О., Москаленко Р. Розподіл макрофагів M1 та M2 та їх вплив на виживаність пацієнтів, хворих на недрібноклітинний рак легень. Теорія та практика сучасної морфології: матеріали Восьмої Всеукраїнської

науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Дніпро, 6-8 листопада 2024 р. Дніпро: ДДМУ, 2024. С. 28–29.

5. Винниченко О., Москаленко Р. Вплив індексу маси тіла на виживаність та розвиток важких побічних ефектів у пацієнтів з недрібноклітинним раком легень, що отримували терапію бевацизумабом. Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: матеріали X науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Тернопіль, 17-18 жовтня 2024 р. Тернопіль: ТНМУ, 2024. С. 219–220.

6. Vynnychenko O.I., Moskalenko R.A., Kozakov D.S., Livshun S.S., Sulaieva O.M. Next-generation sequencing is a prerequisite for personalized lung cancer treatment. *BioGENext: Next Generation Therapy Conference. Biopolymers and Cell.* 2024;40(3):202.

7. Нікітін І.І., Винниченко І.О., Винниченко О.І., Кадурін М.М. Медіастіноскопія як стандарт в стадіюванні рака легень та діагностиці невизначених лімфаденопатій середостіння. У: Матеріали з'їзду: XIV з'їзд онкологів та радіологів України; 30 вересня–2 жовтня 2021; Київ. Національний інститут раку; 2021. С. 74–75.

8. Pryvalova A., Kostiuchenko V., Vynnychenko I., Vynnychenko O., Moskalenko Y. TP53 and PIC3CA gene mutations as targets for circulating tumor DNA detection in colorectal and breast cancer patients. International scientific conference on medicine organized within the frame of the 79th International Scientific Conference of the University of Latvia, Riga. *Medicina (Kaunas)* 2021;57(Supplement 1):25.

9. Привалова А.О., Москаленко Ю.В., Винниченко О.І. Ефективність препарату Зомета при лікуванні метастатичного ураження кісток у хворих на недрібноклітинний рак легень. Актуальні питання практичної та теоретичної медицини: збірник тез доповідей V Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, м. Суми, 20–21 квітня 2017 р. Суми: СумДУ, 2017. С. 343.

10. Костюченко В.В., Москаленко Ю.В., Винниченко О.І. Аналіз захворюваності на недрібноклітинний рак легень (НДРЛ) серед жінок Сумської області за період 2012-2016 рр. Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини: збірник тез доповідей V Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, м. Суми, 20-21 квітня 2017 р. Суми: СумДУ, 2017. С. 323–324.

11. Винниченко І.О., Москаленко Ю.В., Винниченко О.І. Таргетна терапія немілкоклітинного раку легень. У: Матеріали з'їзду: XIII з'їзд онкологів та радіологів України, 26–28 травня 2016; Київ, Національний інститут раку; 2016. С.228.

12. Костюченко В.В., Москаленко Ю.В., Винниченко О.І. Особливості метастазування в кістки скелету у пацієнтів, хворих на рак легень. Актуальні питання практичної та теоретичної медицини: збірник тез доповідей IV Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, м. Суми, 21–22 квітня 2016 р. Суми: СумДУ, 2016. Т.2. С. 270.

11. Особистий внесок здобувача

Дисертаційна робота Олександра Винниченка «Клініко-патологічні та молекулярно-генетичні предиктори ефективності таргетної терапії при недрібноклітинному раку легень та HER2-позитивному раку грудної залози» є закінченим самостійним науковим дослідженням, виконаним на сучасному науковому рівні, в якому вирішено актуальну наукову проблему — визначено предиктори ефективності таргетної терапії НДКРЛ та HER2-позитивного РГЗ шляхом виявлення особливостей впливу на виживаність клініко-патологічних характеристик пацієнта на рівні організму, пухлини та пухлинного мікрооточення.

Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора. Тема, мета та завдання дослідження, основні напрямки наукової роботи визначено особисто автором дисертаційного дослідження.

Автором здійснено літературний пошук та аналіз даних. Самостійно проведено усі наукові дослідження, виконано статистичну обробку та аналіз отриманих результатів. Здобувач наукового ступеня приймав безпосередню участь у лікуванні та спостереженні за пацієнтами. Автор наукової роботи був активно залучений у зборі інформації з первинної медичної документації пацієнтів, а також відборі зразків пухлинної тканини для проведення дослідження. Здобувач приймав участь у проведенні гістологічного, імуногістохімічного та молекулярно-генетичного дослідження. Автором виконано узагальнення отриманих результатів, їх статистична обробка та аналіз.

Дисертантом особисто написано та оформлено усі розділи дисертації, самостійно сформульовано висновки та практичні рекомендації, обґрунтовано теоретичні та практичні положення роботи.

Клінічну частину дослідження виконано на кафедрі онкології та радіології Навчально-наукового медичного інституту СумДУ (завідувач – канд. мед. наук, доц. І. О. Винниченко). Морфологічні дослідження виконано на кафедрі патологічної анатомії Навчально-наукового медичного інституту СумДУ (завідувач – д-р мед. наук, професор Р. А. Москаленко) та медичній лабораторії CSD (медичний директор – д-р мед. наук, професор О. М. Сулаєва). Молекулярно-генетичні дослідження виконано в медичній лабораторії CSD (медичний директор – д-р мед. наук, професор О. М. Сулаєва).

Зазначені в дисертаційній роботі положення чи ідеї інших авторів мають відповідні посилання та використані для підкріплення власних ідей. Матеріали, висновки та положення кандидатської дисертації О. Винниченка не використовувалися в його докторській дисертації.

У наукових роботах, опублікованих у співавторстві за темою дисертації, реалізовані наукові ідеї здобувача, вагомий внесок належить дисертанту, немає конфлікту інтересів.

12. Спеціальність, якій відповідає дисертація

Дисертація Олександра Винниченка «Клініко-патологічні та молекулярно-генетичні предиктори ефективності таргетної терапії при недрібноклітинному раку легень та HER2-позитивному раку грудної залози» повністю відповідає спеціальності 222 – Медицина (наукова спеціальність 14.01.07 «Онкологія»).

13. Відомості щодо проведення етичної експертизи дисертації

Комісія з питань дотримання біоетики при проведенні експериментальних та клінічних досліджень Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету (протокол № 2/01 від 17 січня 2025 р.) розглянула матеріали виконаної дисертаційної роботи: «Клініко-патологічні та молекулярно-генетичні предиктори ефективності таргетної терапії при недрібноклітинному раку легень та HER2-позитивному раку грудної залози», якій проводилась попередня біоетична експертиза (протокол № 1/08 від 8 серпня 2023 р.). В ході виконання досліджень було встановлено предиктори ефективності таргетної терапії НДКРЛ та HER2-позитивного РГЗ шляхом виявлення особливостей впливу на виживаність клініко-патологічних характеристик пацієнта на рівні організму, пухлини та пухлинного мікрооточення. Члени Комісії прийшли погодженої думки, що надані для експертизи матеріали як на етапі планування, так і на етапі завершення дисертаційної роботи, науково обґрунтовані, у листі інформування для пацієнтів чітко викладені усі положення, з якими необхідно ознайомити пацієнтів. Передбачені заходи по забезпеченню безпеки для здоров'я пацієнтів, дотримання його прав, людської гідності та морально-етичних норм у відповідності до пацієнтів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини та відповідних законів України.

Комісія з питань дотримання біоетики при проведенні експериментальних та клінічних досліджень Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету за результатами оцінки етичних та морально-правових аспектів надала позитивне рішення щодо дисертаційної роботи «Клініко-патологічні та молекулярно-генетичні предиктори ефективності таргетної терапії при недрібноклітинному раку легень та HER2-позитивному раку грудної залози».

14. Оцінка мови та стилю дисертації

Дисертацію викладено у формально-логічний спосіб державною мовою на 383 сторінках комп'ютерного тексту. Обсяг повного тексту становить 276 сторінок. Робота ілюстрована 64 рисунками, містить 44 таблиці та схеми і складається з вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 4 підрозділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, що містить 705 посилань, оформлених у Vancouver Citation Style.

15. Відповідність дисертації вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора медичних наук

Дисертація канд. мед. наук Олександра Винниченка «Клініко-патологічні та молекулярно-генетичні предиктори ефективності таргетної терапії при недрібноклітинному раку легень та HER2-позитивному раку грудної залози» є самостійною завершеною науково-дослідною роботою, в якій вирішено актуальну наукову проблему – встановлено предиктори ефективності таргетної терапії НДКРЛ та HER2-позитивного РГЗ шляхом виявлення особливостей впливу на виживаність клініко-патологічних характеристик пацієнта на рівні організму, пухлини та пухлинного мікрооточення.

За своєю актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, їх практичним та теоретичним значенням, ступенем обґрунтованості та достовірності наукових положень, сформульованих у висновках і практичних рекомендаціях, повнотою викладення матеріалу в наукових статтях та апробації на наукових форумах, дисертація Олександра Винниченка «Клініко-патологічні та молекулярно-генетичні предиктори ефективності таргетної терапії при недрібноклітинному раку легень та HER2-позитивному раку грудної залози» повністю відповідає паспорту наукової спеціальності 14.01.07 «Онкологія», принципам академічної доброчесності, вимогам пп. 7, 8, 9 Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 17.11.2021 р. № 1197, і вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом МОН України від 12.01.2017 № 40, зі змінами, внесеними згідно з постановами КМУ № 502 від 19.05.2023 р. та № 507 від 03.05.2024 р., та може бути представлена до розгляду в спеціалізованій вченій раді відповідного профілю. Дисертація до захисту подається вперше.

ПОСТАНОВИЛИ:

Рекомендувати дисертацію Олександра Винниченка «Клініко-патологічні та молекулярно-генетичні предиктори ефективності таргетної терапії при недрібноклітинному раку легень та HER2-позитивному раку грудної залози» з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина» (наукова спеціальність 14.01.07 «Онкологія») до офіційного захисту на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук у спеціалізованій вченій раді.

Результати голосування:

«за» – 24 (одноголосно);

«проти» – немає;

«утримались» – немає.

Рецензенти:

доктор медичних наук, професор



Ігор БОНДАРЕНКО

доктор медичних наук, професор



Іван СМОЛАНКА

доктор медичних наук, професор



Ігор ДУЖИЙ