

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента доктора медичних наук, професора кафедри онкології Харківського національного медичного університету  
Старікова Володимира Івановича  
на дисертаційну роботу здобувача ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»  
Смородської Ольги Миколаївни на тему: «Предиктори рецидиву  
недрібноклітинного раку легень»**

### **Актуальність теми дисертаційного дослідження.**

Сьогодні рак легень займає провідну позицію серед онкологічних захворювань. Кожного року в Світі захворює на рак легень більше 1200000 людей з яких 1000000 гине від прогресування захворювання. Смертність від нього займає перше місце серед всіх онкологічних захворювань. Варто також відзначити, що 5-річна виживаність у хворих на рак легень не перевищує 20%. Цей показник є одним з найгірших серед онкологічних захворювань.

Незадовільні результати лікування раку легень, в більшості випадків, пов'язані з діагностикою захворювання в занедбаній стадії. Не зважаючи на проведені радикальні лікування, рецидив хвороби відмічається у значній частині хворих. Тому визначення предикторів рецидиву недрібноклітинного раку легень серед радикально пролікованих хворих є актуальним.

### **Зв'язок дисертаційної роботи з державними чи галузевими науковими програмами.**

Дисертаційне дослідження виконане згідно з планом наукових досліджень кафедри онкології та радіології Навчально-наукового Медичного інституту Сумського державного університету та у рамках науково-технічної роботи, яка фінансується за рахунок зовнішнього інструменту допомоги Європейського Союзу для виконання зобов'язань України у Рамковій програмі Європейського Союзу з наукових досліджень та інновацій "Горизонт 2020", затверджене постановою Кабінету Міністрів України від 20 листопада 2019 р. № 971 (із змінами) РН/11-2023 «Роль системи репарації

ДНК у патогенезі та імуногенності раку легень». Дисертант був виконавцем проекту.

**Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертації.**

Дисертаційне дослідження виконане на високому методичному рівні з використанням сучасних молекулярно-біологічних методів дослідження. Структура дисертаційного дослідження, підбір методів дослідження добре продумані та відповідають завданням, які було поставлено автором дослідження. Достовірність, повнота та об'єктивність отриманих результатів значною мірою забезпечило використання дисертантом комплексу загальнонаукових та спеціальних методів, які застосовувалися у взаємозв'язку.

Головним завданням роботи було вивчення факторів, які впливають на рецидив у радикально пролікованих хворих з недірібноклітинним раком легень та визначення незалежних предикторів рецидиву.

З метою забезпечення статистичної обробки даних ретроспективного дослідження було використане програмне забезпечення SPSS Statistic 27.

Ступінь обґрунтованості та достовірності результатів дисертаційного дослідження Смородської Ольги Миколаївни не викликає сумнівів, оскільки вони забезпечуються комплексом факторів, таких як коректність використаної методології дослідження, аналізом сучасного стану досліджень в сфері рецидиву недірібноклітинного раку легень, комплексним використанням різних методів досліджень, адекватною вибіркою досліджуваної когорти та літературних джерел.

**Наукова новизна дослідження та одержаних результатів.**

Встановлено, що на безрецидивну виживаність здатні впливати різноманітні фактори, сукупність яких і визначає прогноз перебігу захворювання і можливість розвитку рецидиву. Так незалежними предикторами раку легень є категорія T, ступінь диференціації пухлини, статус паління та системний

запальний індекс (SII) перед початком хіміо – або хіміопреоменевої терапії. Визначено, що на рецидив хвороби також можуть впливати стать, категорія N, лімфоцитарно – моноцитарне співвідношення (LMR)..

Встановлено, що рецидив хвороби частіше виникає в часові проміжки 6, 18, 30 місяців після проведеного радикального лікування, тому для пацієнтів високого ризику розвитку рецидиву в цей проміжок часу рекомендується поглиблене обстеження з використанням молекулярно-біологічних маркерів. Отримані дані дозволять на ранніх етапах лікування виявляти пацієнтів високого ризику рецидиву, які в подальшому будуть спостерігатись за розширеним алгоритмом діагностики з урахуванням часових точок найбільш вірогідної появи рецидиву.

На підставі отриманих даних автором був розроблений алгоритм ведення пацієнтів групи високого ризику рецидиву. З метою його реалізації розроблена анкета для лікарів онкологів,

#### **Теоретичне та практичне значення отриманих результатів дослідження.**

Отримані результати дисертаційного дослідження демонструють чіткий перелік факторів, які можуть впливати на розвиток рецидиву у радикально прооперованих хворих. Для визначення цих факторів використовуються доступні та рутинні методики, які не вимагають додаткових обстежень.

Врахування переліку факторів, які є притаманними для української популяції, дозволить онкологам та сімейним лікарям персоніфікувати післяопераційне ведення та подальше спостереження за пацієнтом та виокремити групи ризику.

Практичне значення одержаних результатів визначається в першу чергу наявністю обґрунтованих пропозицій щодо вдосконалення подальшого ведення пацієнтів в залежності від наявності факторів ризику рецидиву.

Матеріали дисертаційного дослідження впроваджені в навчальний процес на кафедрах онкології, променевої діагностики і терапії Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, онкології та радіології Буковинського державного медичного університету, онкології та радіології Науково-навчального Медичного інституту Сумського державного університету, онкології Харківського національного медичного університету. Результати дослідження використовують у лікувальній та діагностичній роботі Сумського обласного клінічного онкологічного центру, медичного центру хірургічного профілю «Надія» (м. Суми), багатопрофільного лікувально – діагностичного центру «Медея» (м. Суми)

**Апробація результатів дисертації, повнота викладу основних положень, висновків і рекомендацій.**

Основні наукові результати роботи в повному обсязі викладені у 12 публікаціях, що відповідає вимогам п. 8, 9 вимог до присудження ступеня доктора філософії «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). Особистий внесок здобувача у ці публікації є суттєвим. Серед цих робіт є монографія, що вийшла англійською мовою в країні Європейського Союзу (Латвія)); три наукові публікації у фахових періодичних виданнях України, що висвітлюють основний зміст дисертації; дві статті було опубліковано у журналах, які індексуються у міжнародних базах (одна з яких опублікована у міжнародному періодичному виданні (Польща)). Крім того, наукові результати, що були отримані у дисертаційному дослідженні, також були апробовані та отримали позитивну оцінку на шести наукових конференціях.

**Відсутність (наявність) порушення академічної доброчесності.**

У дисертаційному дослідженні не виявлено очевидних ознак порушення академічної доброчесності, плагіату, фальсифікації.

Дисертаційне дослідження є самостійним доробком автора. Спільно з науковим керівником було обрано напрямок дослідження, сформульовані мета і завдання дослідження, розроблено дизайн дослідження. Автором самостійно було проаналізовано сучасну літературу, переважно іноземну, з проблематики дослідження. Посилання на відповідні джерела в тексті представлені у порядку їх появи у тексті. Аналіз архівної документації, результатів клінічних, лабораторних, інструментальних досліджень проведено безпосередньо здобувачкою. Дисертантка приймала безпосередню участь у проведенні гістологічних та імуногістохімічних досліджень. Дисертантка особисто написала всі розділи дисертаційного дослідження, провела статистичну обробку отриманих даних. Оформлення дисертаційного дослідження, формулювання висновків, практичних рекомендацій виконане автором самостійно.

### **Структура та зміст дисертації.**

Зміст і структура дисертації відповідає меті та завданням, які сформульовані дисертантом, а також відображають її актуальність та наукову новизну. Дисертація характеризується логічним наповненням, відповідно до змісту. Структура дисертації побудована, у відповідності до поставлених перед дослідженням завдань. Дисертаційна робота повністю відповідає вимогам щодо оформлення дисертацій, відповідно Постанові Кабінету Міністрів України № 44 (зі змінами) від 12 січня 2022 р. «Порядок присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії».

Дисертація представлена на 154 сторінках друкованого тексту і складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів обстеження, трьох розділів власних спостережень, аналізу і узагальнення

результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, приміток, списку використаної літератури, що містить 209 джерел (3 кирилицею та 206 латиницею). Робота ілюстрована 25 рисунками, 10 таблицями.

Вступна частина написана кваліфіковано і включає усі складові, передбачені вимогам до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії. У Вступі дисертант широко висвітлює актуальність обраної проблеми та обґрунтовує доцільність проведення досліджень. Мету та завдання дослідження сформульовано чітко і послідовно. В анотації стисло представлені основні результати дослідження, висвітлено наукову новизну і практичне значення.

Розділ 1. В огляді літератури дисертантом проаналізовано епідеміологію рака легень в Україні та Світі за останні роки. Також розглянуто сучасний стан проблеми рецидивів недрібноклітинного раку легень у радикально пролікованих хворих. Дуже детально розглянуто питання молекулярно-біологічних маркерів раку легень та їх вплив на визначення напрямку проведення таргетної терапії, імунотерапії або генної терапії. Окремо обговорюються дані літературних джерел з приводу прогностичної цінності маркерів системної запальної відповіді у хворих на рак легень. Акцентується увага на проблемних і невирішених питаннях ранньої діагностики рецидивів раку легень, що обумовлює актуальність та дозволяє обґрунтувати наукові завдання дослідження. Огляд літератури написано з використанням достатнього об'єму вітчизняних та закордонних літературних джерел.

Розділ 2. Другий розділ містить загальну характеристику обстежених хворих, пролікованих з приводу раку легень. Також представлено дизайн дослідження. У другій частині наведено опис використаних сучасних методів обстеження хворих. Особлива увага приділяється характеристиці

використаних молекулярно-біологічних методів дослідження, та визначення індексів запалення. Дизайн дослідження побудовано правильно у відповідності до мети та поставлених завдань.

Розділ 3. Третій розділ присвячений вивченню епідеміології раку легень у Сумській області в контексті захворюваності та смертності від раку легень в Україні. Автор показала, що мешканцям Сумської області притаманні деякі особливості, в перебігу захворювання. В цьому розділі наведені статеві – вікові дані хворих та стадіювання пухлинного процесу у них.

Розділ 4. Присвячений клініко-патологічним предикторам рецидиву недрібноклітинного раку легень та є вузловим в дослідженні. В ньому висвітлюються результати гістологічних та імуногістохімічних досліджень. Базуючись на базових клініко – патологічних даних хворих, проведено статистичну обробку багаточисленних факторів та визначено незалежні предиктори рецидиву недрібноклітинного раку легень серед радикально пролікованих хворих. Виходячи з цього додатково розраховано пікові часові проміжки, у які ризик розвитку рецидиву є найвищим.

Розділ 5. У п'ятому розділі проаналізовано сучасні маркери запалення та встановлено вплив, деяких з них, на рецидив недрібноклітинного раку легень. Визначено маркери запалення, які здатні підвищувати ризики рецидиву. З урахуванням незалежних предикторів серед маркерів запалення, визначено піки можливого рецидивування. Також розроблена анкета для опитування хворих на рак легень з метою визначення групи підвищеного ризику по виникненню рецидиву захворювання.

Розділ 6. В розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» детально обговорюються результати дослідження і обґрунтовуються висновки. В цьому розділі наведено узагальнення отриманих даних та порівняння основних результатів дослідження з даними сучасної літератури. Даний розділ віддзеркалює основні положення дисертації.

Сформульовані висновки логічно походять з аналізу, та узагальнення результатів дослідження, та відповідають положенням, сформульованим в меті і завданнях. Практичні рекомендації детально розкривають їх зміст і можуть бути використані в онкологічних закладах практичної охорони здоров'я.

Список використаних джерел охоплює 209 джерел викладених у відповідності до появи в тексті.

### **Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації.**

Принципових зауважень до дисертації немає. Але слід відзначити, що в розділах власних досліджень можна було б збільшити кількість рисунків з імуногістохімічних досліджень. Значна увага в 3 розділі присвячена вивченню епідеміології рака легень у мешканців Сумської області, хоча це не є основним завданням дослідження. У тексті дисертації зустрічаються окремі невдалі словосполучення та стилістичні помилки. Зазначені недоліки не впливають на загальне позитивне оцінювання роботи і не знижують її наукової цінності.

У межах наукової дискусії хотілось би поставити наступні запитання:

1. Де найчастіше зустрічались рецидиви та метастази рака легень у обстежених хворих?
2. Чим, на вашу думку, обумовлений з'вязок між появою рецидиву рака легень та зростанням маркерів запалення?
3. Які методи обстеження ви рекомендували проводити хворим на рак легень після появи позитивних ознак предикторів рецидиву?

### **Висновки про відповідність дисертації встановленим вимогам.**

Дисертаційна робота Смородської Ольги Миколаївни на тему: «Предиктори рецидиву недрібноклітинного рака легень» є завершеною науковою працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, в сукупності є суттєвими та вирішують наукову задачу – покращення діагностики рецидивів рака легень. В роботі науково обґрунтована



можливість використання молекулярно-біологічних методів дослідження з метою ранньої діагностики рецидиву раку легень, після проведеного радикального лікування. У роботі використані сучасні методи статистичного аналізу, досліджено новітні маркери рецидиву, наявна наукова новизна, що дало змогу сформулювати корисні практичні рекомендації. За своєю актуальністю, науковою та практичною значущістю, одержаними результатами та об'ємом досліджень, кількістю наукових публікацій та рівнем впровадження, робота Смородської Ольги Миколаївни, повністю відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України № 44 (зі змінами) від 12 січня 2022 р. «Порядок присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», а дисертант, з урахуванням виконання у повному обсязі освітньої складової освітньо – наукової програми та індивідуального плану наукової роботи, заслуговує присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

### ОФІЦІЙНИЙ ОПОНЕНТ:

Доктор медичних наук, професор кафедри онкології  
Харківського національного медичного університету  
Міністерства охорони здоров'я України



В. І. Старіков