Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0824U003320

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 04-11-2024

Статус: Запланована

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Авєрін Дмитро Ігорович
2. Dmytro I. Avyerin

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 222

Назва наукової спеціальності: Медицина

Галузь / галузі знань: охорона здоров'я

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: ОП 27186 Медицина (222 Медицина)

Дата захисту: 09-10-2024

Спеціальність за освітою: лікувальна справа

Місце роботи здобувача: Комунальне некомерційне підприємство «Міська клінічна лікарня №4» Дніпровської міської ради

Код за ЄДРПОУ: 01280527

Місцезнаходження: вул. Ближня, 31, Дніпро, Дніпровський р-н., 49102, Україна

Форма власності: Комунальна

Сфера управління: Держадміністрація

Ідентифікатор ROR:

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): ДФ 08.601.122

Повне найменування юридичної особи: Дніпровський державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010681

Місцезнаходження: вул. Володимира Вернадського, буд. 9, Дніпро, Дніпровський р-н., 49044, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію

Повне найменування юридичної особи: Дніпровський державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010681

Місцезнаходження: вул. Володимира Вернадського, буд. 9, Дніпро, Дніпровський р-н., 49044, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 76.29.49.07

Тема дисертації:

1. Медикаментозна модифікація пухлинної відповіді при неоад'ювантному системному лікуванні раку молочної залози

2. Pharmacological Modification of Tumor Response in Neoadjuvant Systemic Therapy of Breast Cancer

Реферат:

1. Дисертаційну роботу присвячено інтеграції лікарського засобу метформіну до стандартної неоад'ювантної хіміотерапії (НАХТ) раку молочної залози (РМЗ) та доведення його модифікаційної антинеопластичної дії шляхом вивчення змін клініко-морфологічних параметрів. Це дослідження також включало визначення ролі морфологічних маркерів та їх залежності від використання модифікатора, вивчало зв'язок розвитку побічних ефектів та негативних явищ, опції їх лікування та створення математичної моделі, що дасть змогу прогнозувати результати терапевтичного ушкодження пухлини. Перший етап включав теоретичний аналіз наукових розробок і оцінку доцільності впровадження модифікаторів, а саме метформіну. Це передбачало аналітичний підхід до вибору модифікатора, оцінку перспективності виконання та контролю дослідження у комплексному аналізі клініко-морфологічних, рентгенологічних, лабораторних досліджень та лікування залучених хворих. Другий етап характеризувався проведенням лікування хворих, які були розподілені на три групи з різними режимами дозування метформіну. Здійснювався щотижневий аналіз лабораторних

показників крові, клінічної переносимості системного протипухлинного лікування та результатів патогістологічного та імуногістохімічного дослідження. Третій етап включав збір даних, створення бази даних щодо ефективності впровадження метформіну до стандартного цитостатичного передопераційного лікування, статистичний аналіз, створення математичної моделі в тому числі інтегруючи машинне навчання та створення алгоритму випадкового лісу, публікації отриманих результатів та написання дисертаційного рукопису. Наукова новизна одержаних результатів полягає у наступному: Проведене дослідження є першим українським дослідженням інтеграції в лікування РМЗ метформіну, як модифікатора стандартних протоколів неоад'ювантної хіміотерапії. Вперше розроблено алгоритм застосування метформіну в неоад'ювантній хіміотерапії раку молочної залози. Вперше порівняно терапевтичне ушкодження пухлини у пацієнтів, що отримували неоад'ювантне лікування з метформіномом та без. Вперше оцінені негативні клінічні явища при комбінації хіміотерапії з метформіном. Вперше в рутинній практиці були задіяно імуногістохімічне визначення Cyclin D1 та андрогенових рецепторів для прогнозування ефективності неоад'ювантної хіміотерапії. Розширені наукові уявлення про роль клініко-рентгенологічної та патоморфологічної відповідей пухлин молочної залози на неоад'ювантну хіміотерапію, зокрема на можливість виконання органозберігаючих хірургічних втручань. Отримані результати довели доцільність використання метформіну у неоад'ювантній хіміотерапії раку молочної залози. Вперше створено калькулятор адаптації оцінки терапевтичного ушкодження пухлини за Г.О. Лавниковою до загальноприйнятої міжнародної класифікації «Residual Cancer Burden», що дозволяє співставляти результати лікування з даними більшості міжнародних досліджень. Вперше створена математична модель та модель машинного навчання (алгоритм випадкового лісу), що ґрунтуються на первинних клініко-морфологічних даних для прогнозування досягнення повної морфологічної відповіді з урахуванням впливу метформіну в неоад'ювантній хіміотерапії раку молочної залози. Подальшого розвитку набула інтеграція математичних моделей та методів машинного навчання в клінічну практику, що дозволяє забезпечити більш персоніфікований підхід до лікування раку молочної залози. Розширені наукові уявлення про можливості лікувальних підходів, які сприяють покращенню результатів, якості життя пацієнтів, що є основою метою сучасної онкології.

2. The dissertation is dedicated to integrating the drug metformin into standard neoadjuvant chemotherapy (NACT) for breast cancer (BC) and demonstrating its modifying antineoplastic action by studying changes in clinical and morphological parameters. This research also included determining the role of morphological markers and their dependence on the use of the modifier, studying the connection between the development of side effects and adverse events, treatment options for these effects, and creating a mathematical model capable of predicting therapeutic damage outcomes to the tumor. 1. The first stage included a theoretical analysis of scientific developments and an evaluation of the feasibility of implementing modifiers, specifically metformin. This involved an analytical approach to selecting the modifier, assessing the prospects of execution, and monitoring the study in a comprehensive analysis of clinical-morphological, radiological, and laboratory studies and the treatment of involved patients. 2. The second stage involved treating patients divided into three groups with different metformin dosing regimens. Weekly analysis of blood laboratory indicators, clinical tolerability of systemic antitumor treatment, and results of pathohistological and immunohistochemical studies were conducted. 3. The third stage included data collection, database creation on the effectiveness of incorporating metformin into standard preoperative cytostatic treatment, statistical analysis, mathematical model creation, including integrating machine learning and creating a random forest algorithm, publication of obtained results, and writing the dissertation manuscript. The scientific novelty of the obtained results lies in the following. The conducted study is the first Ukrainian research on the integration of metformin as a modifier in standard neoadjuvant chemotherapy protocols for breast cancer treatment. For the first time, an algorithm for the use of metformin in neoadjuvant chemotherapy for breast cancer has been developed. For the first time, the therapeutic damage to tumors in patients receiving neoadjuvant treatment with and without metformin has been compared. For the first time, adverse clinical events during the combination of chemotherapy with metformin have been evaluated. For the first time in routine practice, immunohistochemical determination of Cyclin D1 and androgen receptors was used to predict the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy. The scientific understanding of the role of clinical-

radiological and pathomorphological responses of breast tumors to neoadjuvant chemotherapy, particularly the possibility of performing breast-conserving surgeries, has been expanded. The obtained results have demonstrated the feasibility of using metformin in neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. For the first time, a calculator has been created to adapt the assessment of therapeutic tumor damage according to G.O. Lavnikova to the universally accepted international classification "Residual Cancer Burden," allowing for comparison of treatment results with data from most international studies. For the first time, a mathematical model and a machine learning model (random forest algorithm) have been created, based on primary clinical and morphological data, to predict the achievement of complete morphological response, considering the impact of metformin in neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. Integrating mathematical models and machine learning methods in clinical practice has further developed, enabling a more personalized approach to breast cancer treatment. The scientific understanding of therapeutic approaches that improve outcomes and the quality of life for patients has been expanded, which is the primary goal of modern oncology. The work aimed to improve the outcomes of personalized methods of systemic neoadjuvant treatment for breast cancer by adding response modifiers (metformin) to therapy and identifying markers that can be used to predict and assess the quality of this therapy through the creation of a mathematical model.

Державний реєстраційний номер ДіР:

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки: Фундаментальні наукові дослідження з найбільш важливих проблем розвитку науково-технічного, соціально-економічного, суспільно-політичного, людського потенціалу для забезпечення конкурентоспроможності України у світі та сталого розвитку суспільства і держави

Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності: Освоєння нових технологій транспортування енергії, впровадження енергоефективних, ресурсозберігаючих технологій, освоєння альтернативних джерел енергії

Підсумки дослідження: Теоретичне узагальнення і вирішення важливої наукової проблеми

Публікації:

- Avierin D, Zavizion V. Metformin as an adjuvant option for systemic treatment of breast cancer. Med Perspect. 2023;28(4):87-96.
- 7. Avierin D, Zavizion V. Evaluating the efficacy of metformin in combined treatment for breast cancer: Analysis of pathomorphological markers and development of a predictive mathematical model. Prospects Innov Sci (Series "Pedagogy", Series "Psychology", Series "Medicine"). 2024;5(39):1019-39
- Zavizion V, Avierin D. Analysis of the relationship between Ki-67 expression dynamic and RECIST 1.1 dynamic during neoadjuvant breast cancer chemotherapy. Prediction of morphological response. Clin Oncol. 2024;14(1):43-7. Morion
- Dolhyi V, Avierin D, Hojouj M, Bondarenko I. Tubulin Role in Cancer Development and Treatment. Asp Biomed Clin Case Rep. 2019;2(2):15-22.
- Аверін ДІ, Завізіон ВФ. Оцінка профілю токсичності та безпеки інтеграції метформіну в неоад'ювантну хіміотерапію раку молочної залози. Клін Онкол. 2024;14(1):1-10.

Наукова (науково-технічна) продукція:

Соціально-економічна спрямованість:

Охоронні документи на ОПІВ:

Впровадження результатів дисертації: Впроваджено

Зв'язок з науковими темами: 0117U003384 0122U201536

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Завізіон Віктор Федорович

2. Viktor F. Zavizion

Кваліфікація: к. мед. н., доц., 14.01.07

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Дніпровський державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010681

Місцезнаходження: вул. Володимира Вернадського, буд. 9, Дніпро, Дніпровський р-н., 49044, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Чешук Валерій Євгенович

2. Valerii Y. Cheshuk

Кваліфікація: д.мед.н., професор, 14.01.07

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

Код за ЄДРПОУ: 02010787

Місцезнаходження: бульвар Тараса Шевченка, буд. 13, Київ, 01601, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Смоланка Іван Іванович

2. Ivan I. Smolanka

Кваліфікація: д.мед.н., професор, 14.01.07

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Державне некомерційне підприємство "Національний інститут раку"

Код за ЄДРПОУ: 02011976

Місцезнаходження: вул. Юлії Здановської, буд. 33/43, Київ, 03022, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Прохач Анна Володимирівна
2. Anna V. Prokhach

Кваліфікація: к. мед. н., доц., 14.01.07

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Дніпровський державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010681

Місцезнаходження: вул. Володимира Вернадського, буд. 9, Дніпро, Дніпровський р-н., 49044, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Пославська Олександра Володимирівна
2. Oleksandra V. Poslavska

Кваліфікація: д. мед. н., професор, 14.03.02

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Дніпровський державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010681

Місцезнаходження: вул. Володимира Вернадського, буд. 9, Дніпро, Дніпровський р-н., 49044, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради	Потапов Валентин Олександрович
Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні	Потапов Валентин Олександрович
Відповідальний за підготовку облікових документів	Макаренко Ольга Володимирівна
Реєстратор	УкрІНТЕІ
Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності	Юрченко Тетяна Анатоліївна