

РЕЦЕНЗІЯ

доктора медичних наук, професора **ГРИГОРЕНКА** **Анатолія Петровича**, декана факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова на дисертаційну роботу аспіранта кафедри акушерства і гінекології № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова **МІСЮРКА** **Олеся Івановича** на тему: **«Корекція хіміоіндукованої передчасної недостатності яєчників у пацієнок із раком молочної залози (клініко-експериментальне дослідження)»**, представлену на захист у разову раду ДФ 05.600.111, що утворена згідно наказу в.о. ректора ЗВО Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова № 204 від 29 грудня 2023 року на підставі рішення Вченої ради ВНМУ ім. М.І. Пирогова № 7 від 28 грудня 2023 року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

1. Ступінь актуальності обраної теми

Рак молочної залози є однією з найбільш гострих проблем охорони здоров'я жінок в усьому світі. Щороку цей діагноз встановлюють понад 2 мільйонам жінок, з яких близько 15-20% – жінки репродуктивного віку. Ця статистика свідчить, що проблема раку молочної залози серед молодих жінок набуває все більшої гостроти та потребує невідкладної уваги медичної спільноти.

Одним з основних методів лікування раку молочної залози є хіміотерапія. На жаль, поряд з високою протипухлинною ефективністю, ці препарати часто проявляють значну оваріальну токсичність, що може призвести до розвитку передчасної недостатності яєчників та безпліддя у молодих жінок.

Питання збереження фертильності та репродуктивного потенціалу у пацієнок з раком молочної залози репродуктивного віку є надзвичайно

актуальним. Адже більшість таких жінок планують в майбутньому народити дітей. Проте через оваріальну токсичність хіміотерапії ці плани можуть бути нездійсненними. Це призводить не лише до медичних, але й психологічних проблем.

Наразі ведуться активні пошуки нових схем хіміотерапевтичного лікування раку молочної залози, які б забезпечували мінімальну токсичність до репродуктивної системи пацієнок. Паралельно із цим, проводяться комплексні дослідження можливостей кріоконсервації яйцеклітин та ембріонів для збереження фертильності таких жінок. Лише індивідуалізований підхід до кожної пацієнтки з урахуванням її віку, стадії захворювання та бажання мати дітей в майбутньому дозволить гуманно та ефективно вирішувати цю надскладну проблему. Ще одним напрямком вирішення даної проблеми є пошук способів відновлення функції яєчників у пацієнок після перенесеної хіміотерапії.

Отже, питання оваріальної токсичності протипухлинної терапії та збереження репродуктивного потенціалу у молодих жінок з раком молочної залози є вкрай важливим та потребує комплексних зусиль як лікарів, так і науковців. Від його вирішення залежить не лише здоров'я, але й особисте щастя сотень тисяч жінок по всьому світу.

Дисертаційне дослідження Місюрка Олеся Івановича присвячене пошуку та науковому обґрунтуванню способу відновлення функції яєчників у пацієнок після хіміотерапевтичного лікування раку молочної залози.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Дисертаційна робота Місюрка Олеся Івановича виконана на високому науковому та методичному рівнях. Проведено ретельний патентно-інформаційний пошук, виконано аналіз 241 наукового джерела, чітко сформульовані мета та завдання дослідження, обґрунтовано вибір та обсяг клінічних спостережень, експериментальних та статистичних методів досліджень, необхідних та достатніх для виконання науково-практичних

завдань. Достовірність отриманих даних підтверджена відповідною статистичною обробкою, що дозволило дисертанту провести валідне порівняння, а також узагальнити та проаналізувати результати наукового дослідження. Висновки дисертаційного дослідження витікають з результатів проведених досліджень, є завершеними, чіткими та логічними свідченнями виконання поставлених наукових завдань та підтверджують досягнення мети роботи. Представлена дисертаційна робота виконана на сучасному науковому рівні та відповідає вимогам щодо проведення наукових досліджень. За темою дисертації опубліковано 10 наукових праць, з них 4 статті у фахових наукових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, 1 стаття у цитованому фаховому виданні, яке внесене до наукометричної бази даних Scopus, 1 стаття у закордонному фаховому виданні. Результати наукового дослідження обговорені та оприлюднені у вигляді тез доповідей у матеріалах 4 наукових конференцій, що підтверджує актуальність та високий науковий рівень публікацій дисертанта.

3. Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях

В клінічній частині дисертаційної роботи викладені результати аналізу клініко-анамнестичних та лабораторно-інструментальних характеристик а також результатів лікування пацієток, які проходили лікування з приводу раку молочної залози на базі Подільського регіонального центру онкології. Аналіз даних 2173 пацієток дозволив встановити вікову структуру досліджуваного контингенту, оцінити характеристики патологічного процесу та методи його лікування. Крім того, було визначено, що найбільш часто застосовуваною схемою хіміотерапії була схема, що включала циклофосамід, доксорубіцин та 5-фторурацил (CAF-схема). Із усього контингенту жінок автором було зроблено вибірку пацієток, у яким в подальшому вивчали стан репродуктивного здоров'я в динаміці.

В експериментальній частині дисертаційного дослідження автор ретельно дослідив вплив САФ-схеми, а також кожного з її компонентів на стан репродуктивного здоров'я самок лабораторних щурів. При цьому, слід наголосити, що серійне введення препаратів та їх комбінації у дозуваннях та режимах аналогічних таким у лікарській практиці, було досліджено вперше. Автором було продемонстровано, що найбільшою оваріальною токсичністю серед усіх компонентів САФ-схеми володіє циклофосфамід, а поєднане застосування препаратів створює більш виражений оваріотоксичний ефект.

В подальшому автор вивчав ефективність застосування аутологічної плазми збагаченої тромбоцитами на стан яєчників після застосування САФ-схеми хіміотерапії. За результати даної частини дослідження продемонстрували часткове відновлення функції яєчників у піддослідних щурів.

За допомогою лабораторних та морфологічних методів експериментальної частини дисертаційної роботи було вперше ретельно вивчено динаміку змін основних показників оваріального резерву при серійному введенні схеми хіміотерапії раку молочної залози, яка включала 5-фторурацил, доксорубіцин та циклофосфамід, а також кожного із компонентів схеми окремо. Також дисертантом вперше було запропоновано та досліджено в експерименті схему корекції хіміоіндукованої передчасної недостатності яєчників із застосуванням плазми збагаченої тромбоцитами.

Отримані результати досліджень були досить повно висвітлені дисертантом в статтях та тезах.

4. Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Дисертаційна робота виконана у відповідності з планом науково-дослідних робіт кафедри акушерства і гінекології №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України “Прогнозування та профілактика порушень розвитку та функції жіночої

репродуктивної системи в різні вікові періоди та корекція виявлених порушень” (№ державної реєстрації 0116U005804) та “Прогнозування, діагностика та профілактика порушень репродуктивної функції у жінок та дівчат в сучасних умовах”, що несуть загрозу здоров’ю людини та розробка засобів боротьби з ними» (№ держреєстрації 0122U002435). Автор є співвиконавцем фрагментів цих НДР, присвячених дослідженню відновлення репродуктивної функції у молодих пацієнток.

Обґрунтування вибору теми та критичний аналіз отриманих результатів базуються на ретельному дослідженні 241 літературного джерела. Всі дослідження, як клінічні, так і експериментальні, виконані на достатній кількості матеріалу із використанням адекватних та інформативних методів клінічного, лабораторного, інструментального та морфологічного методів дослідження. Методи статистичної обробки обрані у відповідності до поставлених завдань та особливостей отриманих результатів.

У висновках об’єднано та систематизовано найбільш вагомі результати дисертаційного дослідження, обґрунтовано їх достовірність. Вони викладені логічно та послідовно, є науково обґрунтованими, відповідають отриманому фактичному матеріалу та поставленим завданням дисертаційної роботи, віддзеркалюють її зміст та свідчать про досягнення поставленої мети.

5. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Дисертант досконало оволодів методологією проведення наукового дослідження та продемонстрував високий науково-методичний рівень виконання поставленого наукового завдання. Дисертант самостійно обґрунтував доцільність роботи, сформулював мету та завдання дослідження, провів патентно-інформаційний пошук та зробив огляд літератури по обраній темі, розробив дизайн дослідження. Автором проведено аналіз основного контингенту пацієнток та формування вибірки для подальшого дослідження у динаміці. Автором самостійно проведено проведені усі експериментальні

дослідження як по моделюванню серійного введення хіміотерапевтичних препаратів, так і по дослідженню ефектів періоваріального введення плазми збагаченої тромбоцитами. Особисто дисертантом проведена первинна обробка результатів дослідження, їх статистичний аналіз, написано всі розділи дисертації, проаналізовано та узагальнено отримані результати та сформульовано висновки. У наукових публікаціях, які виконані у співавторстві та опубліковані в періодичних виданнях та матеріалах наукових конференцій, вагомий внесок належить автору.

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Теоретичне значення дисертаційної роботи полягає у доповненні сучасних знань щодо динаміки змін репродуктивного здоров'я пацієнток, які отримували хіміотерапію з приводу раку молочної залози та можуть бути використані в майбутньому для планування хіміотерапевтичного лікування та обрання його схем. Вивчення окремих хіміотерапевтичних агентів та їх комбінації в експерименті дозволило вперше дослідити особливості серійного застосування даних препаратів на лабораторних тваринах. Автором вперше було застосовано плазму збагачену тромбоцитами як біологічного агента для покращення функціонального стану яєчників, а подальше впровадження результатів даної частини дослідження у медичну практику може допомогти суттєво покращити репродуктивне здоров'я даного контингенту пацієнток.

7. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Результати дисертаційного дослідження впроваджені у навчально-методичну та наукову роботу кафедр акушерсько-гінекологічного та онкологічного профілю Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова та можуть бути рекомендовані до впровадження в роботу профільних закладів охорони здоров'я.

8. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

Принципи академічної доброчесності при виконанні дисертаційного дослідження та написанні роботи були дотримані автором у повній мірі. При комп'ютерному тестуванні електронного варіанту дисертації за допомогою системи «StrikePlagiarism» академічного плагіату в наданих матеріалах дисертації не виявлено, рівень оригінальності становить 99,22%. Всі посилання та цитати позначені коректно, правильно представлені в списку літератури. Всі текстові збіги мають відповідні посилання на першоджерело, що міститься в списку використаних робіт.

9. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Місюрка Олеся Івановича на тему: «Корекція хіміоіндукованої передчасної недостатності яєчників у пацієнок із раком молочної залози (клініко-експериментальне дослідження)», яка подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеною науковою працею, що містить нові обґрунтовані наукові положення та результати, які розв'язують важливе науково-прикладне завдання корекції оваріальної токсичності хіміотерапії раку молочної залози.

За основними змістовими ознаками, актуальністю, науковою новизною та обґрунтованістю основних положень, висновків і рекомендацій, теоретичним і практичним значенням, дисертація повною мірою відповідає вимогам постанови Кабінету Міністрів України «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», № 44 від 12 січня 2022 року, оформлена відповідно до наказу МОН України № 40 від 12 січня 2017 року «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а її автор Місюрко

Олесь Іванович заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Рецензент
декан факультету
післядипломної освіти
ВНМУ ім. М.І. Пирогова
д.мед.н., професор

Анатолій ГРИГОРЕНКО