

РЕЦЕНЗІЯ

доктора медичних наук, професора кафедри акушерства і гінекології № 1
Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

Таран Оксани Анатоліївни

на дисертаційну роботу аспіранта очної (вечірньої) форми навчання
кафедри акушерства і гінекології № 1

Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

Місюрка Олеся Івановича

на тему:

**«Корекція хіміоіндукованої передчасної недостатності яєчників у
пацієток із раком молочної залози (клініко-експериментальне
дослідження)»**

на здобуття ступеня доктора філософії

з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

1. Ступінь актуальності обраної теми

Рак молочної залози залишається однією з найактуальніших проблем охорони здоров'я у всьому світі. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, кількість нових випадків діагностики даного захворювання неухильно зростає, як зростає і смертність, пов'язана із ним.

В Україні ситуація не краща – рак молочної залози посідає одне з перше місце в структурі онкозахворювань у жінок. На жаль, багато випадків виявляють на пізніх стадіях, коли ефективність лікування значно нижча.

Причини такої поширеності раку молочної залози полягають у поєднанні генетичних, гормональних, репродуктивних та зовнішніх факторів. Доведено, що ризик збільшується з віком, особливо після 50 років, при ранньому менархе (до 12 років) та пізній менопаузі (після 55 років), відсутності вагітностей і годування груддю, ожирінні в постменопаузі, вживанні алкоголю.

Основними методами лікування раку молочної залози є хірургічне втручання, променева терапія, гормонотерапія та хіміотерапія. Вибір залежить від стадії та біологічних характеристик пухлини.

Хіміотерапія застосовується при місцево-поширених та метастатичних формах як основний метод або в комбінації з іншими. Вона дозволяє досить ефективно впливати на пухлинні клітини, не залежно від їх локалізації, що

особливо важливо на пізніх стадіях захворювання, коли має місце локальне та системне поширення онкопроцесу.

Найчастіше застосовують схеми на основі антрациклінів (доксорубіцин, епірубіцин), таксанів (паклітаксел, доцетаксел), антиметаболітів (5-фторурацил, капецитабін, гемцитабін). Вибір конкретного протоколу та кількість курсів визначає онколог індивідуально залежно від попередніх методів лікування, відповіді пухлини і переносимості пацієнткою.

На жаль, разом з високою ефективністю, хіміотерапія може викликати низку побічних явищ, зокрема нудоту, блювання, втрату апетиту, випадання волосся, пригнічення кровотворення. Одним з найсерйозніших ускладнень для молодих жінок репродуктивного віку є хіміоіндукована передчасна недостатність яєчників. Цей стан характеризується порушенням функції яєчників внаслідок токсичної дії протипухлинних препаратів. Наслідком є зниження кількості фолікулів, які містять яйцеклітини, що призводить до безпліддя, передчасної менопаузи та пов'язаних з нею симптомів. Ризик передчасної недостатності яєчників залежить від віку жінки та виду хіміопрепаратів. Найбільшою репродуктивною токсичністю володіють похідні алкілувальних сполук, зокрема циклофосфамід. При застосуванні високих кумулятивних доз у жінок старше 40 років ризик досягає 80%.

Наслідки можуть бути незворотними, адже кількість яйцеклітин обмежена і не відновлюється.

Для збереження фертильності в даний час можуть застосовуватися такі методи:

- Заморожування яйцеклітин з наступною імплантацією після завершення лікування. Це дає можливість жінці завагітніти навіть при значному пошкодженні яєчників.
- Тимчасове вимкнення яєчників шляхом введення аналогів гонадотропін-рилізінг гормону. Це знижує чутливість яєчників до цитотоксичної дії препаратів, але не гарантує повного збереження фертильності.

- Зміна схем лікування з використанням менш токсичних препаратів та режимів введення (наприклад, розділення високих доз на декілька введень). Однак така модифікація може знизити ефективність хіміотерапії для контролю пухлинного процесу.
- Стимуляція власних резервів яєчників після виліковування основного захворювання або досягнення стійкої ремісії.

Незважаючи на певні успіхи в розробці методів збереження фертильності, проблема хіміоіндукованої передчасної недостатності яєчників зберігає високу актуальність. А отже, пошук нових способів відновлення фертильності після завершення лікування залишається вкрай актуальним.

Дисертаційна робота є фрагментом планових 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) та повністю відповідає їх тематиці.

Враховуючи вище вказане, дисертаційну роботу Місюрка Олеся Івановича, яка присвячена пошуку нових способів корекції хіміоіндукованої передчасної недостатності яєчників у пацієнок із раком молочної залози слід вважати актуальною та своєчасною.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Представлене дисертаційне дослідження на тему «Корекція хіміоіндукованої передчасної недостатності яєчників у пацієнок із раком молочної залози (клініко-експериментальне дослідження)» є самостійною завершеною науково-дослідною та практичною роботою. Отримані в ході виконання дисертаційної роботи дані містять наукову новизну та практичну

цінність. Дослідження виконано на сучасному рівні на достатньому за обсягами клінічному та експериментальному матеріалі. Наукові положення дисертації та висновки, що випливають з результатів власних досліджень обґрунтовані достатнім їх об'ємом.

За темою дисертації опубліковано 10 наукових праць, серед яких 1 – у фаховому виданні України, яке відноситься до категорії «А» (індексується у наукометричній базі Scopus), 4 – у фахових виданнях України, які відносяться до категорії «Б», 1 – у закордонному фаховому виданні (Польща) та 4 – у матеріалах науково-практичних конференцій. Основні наукові положення дисертаційної роботи представлені, обговорені та позитивно оцінені на XIII міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2020» (8–10 квітня 2020 року, Україна, м. Вінниця); VII міжнародній науково-практичній конференції «Modern directions of scientific research development» (22-24 грудня 2021 року, США, м. Чикаго); VI міжнародній науково-практичній конференції «Eurasian scientific discussions» (3-5 липня 2022 року, Іспанія, м. Барселона); XIII міжнародній науково-практичній конференції «International scientific innovations in human life» (6-8 липня 2022 року, Великобританія, м. Манчестер).

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

В результаті виконання дисертаційного дослідження вивчено основні характеристики контингенту жінок із раком молочної залози, які проходили лікування в Подільському регіональному центрі онкології. Вивчення вибірки жінок репродуктивного віку дозволило встановити стан їх репродуктивного здоров'я та провести спостереження за динамікою згасанням функції яєчників після перенесеної хіміотерапії з приводу основного захворювання. За допомогою лабораторних та морфологічних методів експериментальної частини дисертаційної роботи було досліджено 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 було запропоновано та досліджено в експерименті схему корекції хіміоіндукованої передчасної недостатності яєчників із застосуванням плазми збагаченої тромбоцитами.

Результати дисертаційного дослідження, основні наукові положення та висновки висвітлені в опублікованих працях дисертанта.

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

Огляд літератури та порівняльний аналіз і узагальнення результатів дисертаційного дослідження базуються на основі критичного опрацювання 241 літературного джерела, переважна більшість яких опублікована протягом останніх 10 років та містить ґрунтовні сучасні дані.

Клінічна частина роботи є результатом комплексного дослідження результатів клініко-анамнестичних даних та лабораторно-інструментальних показників оваріального резерву 32 пацієток із раком молочної залози, які були відібрані із проаналізованої раніше загальної вибірки чисельністю 2173 пацієнтки. Достатня кількість досліджень сприяла більшій достовірності отриманих результатів.

Результати експериментальної частини роботи, виконаної на 210 лабораторних щурах, із використанням адекватних поставлених меті та завданням методів дослідження, є ґрунтовними та описані досить детально.

Окрему увагу звертає на себе статистичний аналіз отриманих результатів. Всі статистичні методи обрані та застосовані коректно, а отже, достовірність отриманих результатів не викликає сумнівів.

Основні висновки та наукові положення, сформувані автором на основі отриманих результатів є достатньо обґрунтованими, відповідають завданням дисертаційного дослідження та є логічним підсумком проведеної роботи.

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

Автором продемонстровано високий науковий та методологічний рівень виконання дисертаційного дослідження.

Дисертантом проведено досить ґрунтовний аналіз сучасних літературних джерел. У чотирьох розділах власних досліджень методично та послідовно висвітлено отримані результати. Аналіз та узагальнення отриманих результатів наведено у порівнянні з існуючими на даний час та науково актуальними літературними джерелами. Висновки є логічними та відповідають завданням дослідження.

Загалом, дисертаційне дослідження виконано методологічно коректно. Це дозволяє стверджувати, що здобувач повністю оволодів необхідними компетенціями наукової діяльності.

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Отримані в ході виконання дисертаційної роботи дані містять наукову новизну та практичну цінність.

Дисертантом досліджено динаміку змін репродуктивного здоров'я жінок, які отримували хіміотерапію з приводу раку молочної залози.

В експерименті 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 автором роботи запропоновано схему корекції хіміоіндукованої передчасної недостатності яєчників із застосуванням плазми збагаченої тромбоцитами та досліджено її ефективність в експерименті.

7. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Дисертаційне дослідження має важливе теоретичне та практичне значення.

Отримані в ході виконання дисертаційної роботи результати створюють базис для подальшого вивчення та оптимізації запропонованого способу корекції хіміоіндукованої передчасної недостатності яєчників.

Результати дослідження було впроваджено в навчальний процес кафедри акушерства і гінекології № 1, кафедри акушерства і гінекології № 2, кафедри променевої діагностики, променевої терапії та онкології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Також є доцільним подальше впровадження отриманих результатів у роботу закладів та відділень онкологічного та акушерсько-гінекологічного профілю.

8. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

За результатами перевірки дисертаційної роботи онлайн-сервісом пошуку плагіату «StrikePlagiarism» було встановлено, що текст є оригінальним на 99,22%. В ході перевірки не було виявлено плагіату, самоплагіату, фабрикування, фальсифікування даних або будь-яких інших порушень принципів академічної доброчесності.

9. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Місюрка Олеся Івановича на тему: «Корекція хіміоіндукованої передчасної недостатності яєчників у пацієнток із раком молочної залози (клініко-експериментальне дослідження)», є актуальною, самостійною, завершеною, оформленою відповідно вимог кваліфікаційною науковою працею, що містить ряд нових науково обґрунтованих положень та результатів, які розкривають нові аспекти перебігу та способи корекції оваріальної токсичності хіміотерапії раку молочної залози. Отримані в ході виконання дисертаційного дослідження результати мають вагомe значення для сучасної онкології, гінекології та репродуктивної медицини. За своєю

актуальністю, методологічним підходом до вирішення поставлених завдань, науковою новизною та практичним значенням отриманих результатів дане дослідження є завершеною науковою роботою, яка виконана на достатньо високому науково-методичному рівні. Дисертаційна робота у повній мірі відповідає вимогам до дисертації доктора філософії, які зазначені у 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 року № 44 та вимогам до оформлення дисертації відповідно до наказу МОН України № 40 від 12 січня 2017 року «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а автор роботи Місюрко Олесь Іванович заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Рецензент

**д.мед.н., професор кафедри
акушерства і гінекології № 1
ВНМУ ім. М.І. Пирогова**

Оксана ТАРАН