

ВІДГУК
офіційного опонента доктора медичних наук, професора
Крижанівської Анни Євстахіївни
на дисертаційну роботу аспіранта кафедри акушерства і гінекології № 1
Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
Місюрка Олеса Івановича
на тему: «Корекція хіміоіндукованої передчасної недостатності
яєчників у пацієнток із раком молочної залози
(клініко-експериментальне дослідження)»,
представлену до захисту в спеціалізовану вчену раду ДФ 05.600.111 у
Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова
на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань
22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Ступінь актуальності обраної теми.

Рак молочної залози посідає чільне місце у структурі медичних проблем, що мають виняткове соціальне значення для національних систем охорони здоров'я різних країн та суспільства в цілому. Щороку такий грізний діагноз вперше встановлюється майже двом мільйонам жінок, причому кількість вперше захворівших кожного року зростає. Із загальної кількості пацієнток, які страждають на рак молочної залози, частка жінок репродуктивного віку за деякими даними сягає 20%.

Хіміотерапія є одним із основних методів лікування згаданого захворювання, який дозволяє ефективно вплинути на пухлинні клітини будь-якої локалізації. Проте, поряд з достатньо високою ефективністю хіміотерапевтичних засобів, відзначається цілий ряд небажаних явищ, пов'язаних з їхнім застосуванням. Всі препарати, які застосовуються для хіміотерапії в тій чи іншій мірі створюють токсичний вплив на всі системи та органи. Одним із найважчих небажаних явищ як для всього організму, так і для репродуктивної системи, є хіміоіндукована передчасна недостатність яєчників.

Кількість яйцеклітин є обмеженою та невідновлюваною. Внаслідок токсичної дії протипухлинних лікарських засобів функція яєчників порушується. Основним морфологічним субстратом порушення функції

яєчників є зменшення кількості фолікулів, що містять яйцеклітини. Проявами хіміоіндукованої передчасної недостатності яєчників є порушення менструального циклу, порушення фертильності аж до розвитку безпліддя, передчасна менопауза та пов'язані з нею симптоми.

В сукупності, велика частка жінок репродуктивного віку в контингенті пацієнок із раком молочної залози та оваріальна токсичність хіміотерапевтичних засобів дає нам не лише фізичну та психологічну, а й соціальну проблему. Тому, дослідження, направлені на пошук та розробку нових ефективних способів збереження та відновлення фертильності у пацієнок із раком молочної залози, які перенесли хіміотерапію, є надзвичайно актуальною.

Дисертаційна робота Місюрка Олеся Івановича, присвячена саме пошуку та дослідженню ефективності нових способів корекції хіміоіндукованої передчасної недостатності яєчників у пацієнок із раком молочної залози, є своєчасною та актуальною.

Оцінка наукового рівня дисертації та наукових публікацій здобувача.

Дисертаційне дослідження виконане на високому науковому та методичному рівнях. Робота є фрагментом та повністю відповідає тематиці двох планових науково-дослідних робіт кафедри, на якій навчався аспірант.

Для вивчення сучасного стану обраної проблематики, а в подальшому, для порівняння результатів власних досліджень із літературними даними, автор опрацював 241 наукове джерело. Дисертант чітко та лаконічно сформулював мету та завдання наукової роботи, логічно та детально сформував дизайн дослідження. Дисертаційне дослідження проведене на достатньому за обсягами клінічному та експериментальному матеріалі із застосуванням коректних та інформативних методів дослідження. Статистична обробка отриманих результатів виконана із застосуванням коректних методів дослідження, а опис результатів є досить детальним. Все вищенаведене в сукупності дозволило сформулювати завершені, логічні та чіткі висновки.

Отримані дисертантом результати досить повно висвітлені у 10 наукових працях, серед яких 1 стаття у вітчизняному фаховому виданні категорії «А», 4 статті у вітчизняних фахових виданнях категорії «Б» та 1 стаття у закордонному фаховому виданні. Також результати були оприлюднені на 4 вітчизняних та закордонних науково-практичних конференціях у вигляді тез та доповідей.

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

Автором вперше було досліджено стан проблеми раку молочної залози у Подільському регіоні, детально досліджено даний контингент пацієнток із визначенням основних клінічних, анамнестичних та лікувальних тенденцій. Також вперше було визначено та досліджено частку жінок із даною патологією, які отримували хіміотерапію як компонент комплексного лікування. В подальшому автор на основі трирічного спостереження за основними показниками репродуктивного здоров'я жінок детально дослідив динаміку згасання функції яєчників після хіміотерапії.

Експериментальна частина роботи також демонструє новизну у кількох аспектах. По-перше, автором вперше було експериментально досліджено вплив саме серійного введення САФ-схеми хіміотерапії та окремих її компонентів (циклофосфамід, доксорубіцин та 5-фторурацил) на показники морфофункціонального стану яєчників самок щурів. Слід зауважити, що крім серійності введення досліджуваних препаратів, яка була аналогічною до такої у клінічній практиці, автор застосовував також і еквівалентні дози хіміопрепаратів. Такий характер дозування та кратності введення є важливим для можливості подальшої екстраполяції результатів на контингент пацієнтів.

По-друге, автор вперше дослідив ефекти плазми збагаченої тромбоцитами на ендокринний та репродуктивний апарат яєчників піддослідних тварин, уражений внаслідок застосування САФ-схеми хіміотерапії.

Отримані результати дисертаційного дослідження були повною мірою висвітлені дисертантом в опублікованих працях.

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

Огляд літератури підготовлено на основі опрацювання 241 наукового джерела, що дало змогу детально обґрунтувати вибір теми, мети та завдань дослідження, а також досить ретельно сформувати його дизайн.

Клінічна частина дослідження виконана на достатній кількості наукового матеріалу. Для цього було виконано проспективний аналіз даних 2173 пацієнтки, які отримували лікування у Подільському регіональному центрі онкології з приводу даного захворювання протягом 2015-2017 років. В подальшому автором було сформовано достатню за об'ємом вибірку жінок репродуктивного віку, у яких автором протягом трьох років вивчався стан репродуктивного здоров'я.

Експериментальна частина роботи складалася із двох частин та була виконана на 210 самках лабораторних щурів. Розподіл тварин на групи з обов'язковим контролем експерименту та обґрунтована частота та характер застосування кожного із методів дослідження підтверджують достовірність отриманих результатів.

Методи клінічної та експериментальної частин дисертаційного дослідження, як і методи статистичної обробки отриманих результатів повністю відповідають поставленим завданням, застосовані коректно та неупереджено.

Висновки, сформульовані автором на основі отриманих результатів, мають належне обґрунтування, повністю відповідають поставленим завданням та свідчать про досягнення поставленої мети.

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

В ході виконання дисертаційної роботи дисертант продемонстрував належний науковий та методологічний рівень проведення досліджень.

Автор провів ґрунтовний аналіз сучасних наукових джерел, пов'язаних із темою дисертаційного дослідження. На підставі проведеного аналізу обґрунтував доцільність роботи та розробив дизайн та детальний план дослідження. В подальшому на основі даного аналізу було підготовлено огляд літератури. Отримані в ході виконання дисертаційної роботи результати послідовно та методично викладені у чотирьох розділах власних досліджень. Результати дослідження було ретельно проаналізовано та узагальнено. Висновки мають належну логічне обґрунтування та повністю відповідають поставленим завданням дослідження.

Дисертанту належить вагомий внесок у статтях та тезах, які виконані у співавторстві та містять результатами роботи та опубліковані у фахових виданнях та матеріалах науково-практичних конференцій.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.

Результати ретельного вивчення дисертантом особливостей контингенту жінок із раком молочної залози та динаміки змін показників репродуктивного здоров'я жінок репродуктивного віку після перенесеної хіміотерапії, як і результати експериментів по дослідженню оваріальної токсичності хіміотерапевтичних засобів та способу корекції спровокованої ними оваріальної недостатності мають суттєве теоретичне та практичне значення.

В теоретичному аспекті автору вдалося доповнити існуючі теоретичні знання з оваріальної токсичності хіміотерапії загалом та окремих її компонентів. Дисертантом було описано динаміку згасання функції яєчників після застосування хіміотерапевтичних засобів., що вкрай важливо для розуміння механізмів цього процесу та способів його попередження та корекції. Ефект плазми збагаченої тромбоцитами на тканину яєчників уражену хіміотерапевтичними агентами доповнює загальні відомості щодо її регенераторного потенціалу та розширює сферу її потенційного використання.

Практична цінність даної дисертаційної роботи полягає у розкритті нових аспектів ведення жінок репродуктивного віку, які отримували хіміотерапію з

приводу раку молочної залози. Дана інформація може бути успішно використана в своїй практиці гінекологами та репродуктологами.

Після проведення додаткових досліджень та підтвердженні ефективності та безпечності плазма збагачена тромбоцитами потенційно може бути використана в клінічній практиці для корекції хіміоіндукованої передчасної недостатності яєчників.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Структура дисертаційної роботи відповідає вимогам до дисертацій, визначених Наказом МОН України № 40 від 12 січня 2017 року «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації». Робота викладена державною мовою на 218 сторінках комп'ютерного тексту, ілюстрована 38 таблицями, 49 рисунками. Дисертація побудована за класичною схемою та складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, списку використаної літератури та додатків.

Кожний розділ власних досліджень після викладення матеріалу завершено висновками до розділу та переліком власних друківаних праць, у яких оприлюднено відповідні результати.

У **вступі** чітко обґрунтовано актуальність наукової задачі, науково коректно сформульовано мету, яка корелює з темою та конкретизується у завданнях, визначено об'єкт та предмет роботи. Логічно окреслено систему використаних у роботі методів дослідження.

Дисертант вказав взаємозв'язок дисертаційного дослідження з науково-дослідними темами кафедри, свій особистий внесок, рівні апробації, оприлюднення та впровадження результатів досліджень. На підставі оцінювання кожного із зазначених блоків зроблено заключення щодо повної відповідності наданого для відгуку дослідження вимогам МОН України щодо дисертаційної роботи на здобуття ступеня доктора філософії.

Розділ 1 дисертації представлено у вигляді огляду літератури, який подано як аналіз основних наукових публікацій за темою дисертаційної роботи

з використанням переважно іноземних джерел, більшість із яких опубліковані протягом останніх 5-10 років. Загальний обсяг огляду літератури відповідає діючим вимогам.

Дисертантом окреслено коло невирішених питань, визначено актуальність та перспективні напрямки дисертаційного дослідження. Чіткий стиль викладення, достатня глибина вивчення проблеми свідчить про наукову ерудицію дисертанта, творчий підхід та усвідомлений вибір напряму наукових досліджень.

У **розділі 2** описані матеріали та методи дослідження. Достатня кількість проведених досліджень дозволила в подальшому провести достовірну оцінку отриманих результатів та водночас вказує на правильні методичні підходи, що використовувались при виконанні дослідження. Автором ґрунтовно описано характер та особливості застосування всіх методів, використанні в роботі. У розділі сформульовані принципи аналізу отриманих результатів, а також критерії вибору методів математичної статистики для оцінки результатів роботи. Належно обрані методи статистичного опрацювання отриманих даних забезпечили достовірність представлених у роботі результатів та їх доказовість.

Розділи з 3 по 6 містять результати власних досліджень.

Розділі 3 складається із двох частин, які містять детальний аналіз всього досліджуваного контингенту жінок із раком молочної залози та великої вибірки пацієнток, які отримували хіміотерапію. У розділі наведено інформацію щодо вікової структури, стадійності захворювання, характеру метастазування та лікувальної тактики. Опрацювання даних, представлених у даному розділі, було визначено найпоширенішу схему хіміотерапії, яку в подальшому автор детально досліджував в експериментальній частині роботи. Крім того, результати даної частини роботи дозволили сформувати вибірку пацієнток репродуктивного віку для подальшого динамічного спостереження.

У **Розділі 4** наведено результати трирічного дослідження динаміки змін показників фертильності та оваріального резерву у вибірки жінок репродуктивного віку, які отримували хіміотерапію. Звертає на себе увагу

ретельний відбір пацієток для даного динамічного спостереження. Автор детально опрацював всі можливі потенційні впливи на чистоту дослідження та достовірність отриманих результатів при формуванні вибірки. Детально описує розвиток з часом порушень менструального циклу, результативність вагітностей, динаміку гормональних та ультразвукових показників, які характеризують оваріальну функцію та оваріальний резерв. Окрема частина розділу присвячена детальному визначенню кореляційних зв'язків між досліджуваними лабораторно-інструментальними показниками.

Розділ 5 дисертаційної роботи присвячений експериментальному вивченню особливостей оваріальної токсичності серійного введення САФ-схеми хіміотерапії, яка за результатами розділу 3 була визначена як найчастіше застосовувана у досліджуваному контингенті. З метою належного контролю чистоти експерименту автор додатково ввів у дослідження контрольну групу тварин та групи із монозастосуванням компонентів САФ-схеми. Додатково вивчення кожного із компонентів схеми дозволило визначити частку впливу кожного із них на розвиток оваріальної токсичності. Було продемонстровано, що найбільшою оваріальною токсичністю володів циклофосфамід, а найменшою – 5-фторурацил. При цьому, комбінування препаратів створювало токсичний вплив на яєчники піддослідних тварин в більшій мірі, ніж кожний із препаратів окремо.

У **розділі 6** автор описує результати експериментального вивчення ефективності серійного локального ін'єкційного введення плазми збагаченої тромбоцитами на функцію та структуру яєчників після застосування САФ-схеми. Аналогічно до попереднього розділу автор розробив стратегію належного контролю за частотою експерименту, для чого додатково ввів до експерименту контрольну групу, групу без жодних втручань та групу із серійним локальним ін'єкційним введенням фізіологічного розчину. За результатами даного розділу було продемонстровано часткову ефективність плазми збагаченої тромбоцитами у корекції експериментальної хіміоіндукованої передчасної недостатності яєчників. Дані результати є лише

першими, але відкривають нові можливості для наступних розробок у даному напрямку.

В розділі «**Аналіз та узагальнення результатів**» здобувач підводить підсумок проведених досліджень, аналізує отримані результати та проводить їх аналіз шляхом співставлення із сучасними науковими публікаціями.

Завершується робота розгорнутими **висновками**, які в повній мірі відповідають поставленій меті та завданням роботи, є логічними та відображують основні результати дисертаційної роботи.

Список використаних джерел літератури представлений у АРА стилі, наведений у алфавітному порядку та переважно складається із іноземних джерел, опублікованих протягом останніх 10 років.

Додатки містять інформацію щодо публікаційної активності дисертанта по темі роботи та копії документів, які підтверджують впровадження результатів дослідження у навчальний процес кафедр Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Виходячи з аналізу основної частини дисертації, можна зробити висновок, що мета дисертаційної роботи в ході її виконання була повністю досягнута, а дисертація є завершеною науковою кваліфікаційною працею.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Результати, отримані в ході проведення дисертаційної дослідження, є основою для подальшого вивчення та вдосконалення запропонованого підходу до корекції хіміоіндукованої передчасної недостатності яєчників.

Отримані дані впроваджені у навчально-методичну роботу 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.

Результати дисертаційної роботи можуть бути впроваджені у навчально-методичну роботу відповідних кафедр інших закладів вищої освіти та у практичну роботу профільних відділень та лікувально-профілактичних закладів

охорони здоров'я.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

В ході комп'ютерного аналізу тексту дисертації із використанням можливостей системи «StrikePlagiarism» ознак плагіату, самоплагіату, фальсифікування, фабрикування даних або будь-яких інших порушень принципів академічної доброчесності виявлено не було. Всі тестові збіги мають коректні посилання на першоджерела, які внесені до списку використаної літератури. Дисертантом дотримано вимог норм законодавства про авторське право. Про результати проведеної наукової роботи та використані методи дослідження надано повну та достовірну інформацію.

Таким чином, аналізуючи дисертаційне дослідження Місюрка Олеся Івановича встановлено дотримання норми академічної доброчесності в повному обсязі.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

Суттєвих зауважень до змісту та оформлення роботи немає.

Разом з тим, при рецензуванні дисертації виникли деякі зауваження – в дисертаційній роботі не прописано критерії включення і виключення з дослідження. З дисертаційної роботи не зрозуміло чи включав автор в дослідження пацієнок з супутніми гінекологічними захворюваннями, чи це був критерій виключення з дослідження. Наукова новизна прописана тезисно, а повинна містити наукові положення, які підтверджені статистичними даними.

Перелічені недоліки не носять принципового характеру, не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи та не зменшують її наукову та практичну цінність.

Під час ознайомлення з роботою виникли наступні запитання:

1. В яку фазу місячного циклу проводили забір крові на ФСГ, естрадіол у пацієнок із гормонезалежним раком молочної залози (15-36 років)?
2. В яку фазу місячного циклу проводили УЗД яєчників та проводили вимірювання об'єму яєчників?

3. Досить часто у пацієнок на рак молочної залози, які отримують неоад'ювантну поліхіміотерапію, виникає медикаментозна аменорея. Скільки таких пацієнок було у Вашому дослідженні? І яким чином проводили дослідження у пацієнок з медикаментозними аменореями?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

За актуальністю, методологічним підходом до розв'язання поставлених завдань, науковою новизною та практичним значенням отриманих результатів дисертаційна робота Місюрка Олеся Івановича «Корекція хіміоіндукованої передчасної недостатності яєчників у пацієнок із раком молочної залози (клініко-експериментальне дослідження)» є завершеною науковою працею, що містить нові дані щодо розв'язання науково-практичного завдання корекції порушення функції яєчників на тлі хіміотерапії раку молочної залози.

Дисертаційна робота Місюрка виконана на високому науково-методологічному рівні та 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, вимогам щодо оформлення дисертаційних робіт, визначених Наказом МОН України № 40 від 12 січня 2017 року «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а автор роботи Місюрко Олександр Іванович заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент
завідувач кафедри онкології
Івано-Франківського національного
медичного університету,
доктор медичних наук, професор

Анна КРИЖАНІВСЬКА