

ВІДГУК

офіційного опонента кандидата медичних наук, доцента

Пономарьової Ольги Володимирівни

на дисертаційну роботу аспіранта кафедри акушерства і гінекології № 1
Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

Місюрка Олеся Івановича

«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 залишається однією з найгостріших проблем здоров'я, особливо серед жінок репродуктивного віку. За статистикою, 15-20% усіх випадків діагностовано саме у молодих пацієнток у віці до 40 років, які ще не встигли народити дітей або планують мати ще декілька дітей у майбутньому. Це зумовлює надзвичайну актуальність питань збереження репродуктивної функції та фертильності при лікуванні онкопатології молочної залози у жінок репродуктивного віку.

Основним методом системної терапії раку молочної залози є хіміотерапія цитостатичним препаратами, такими як алкілюючі агенти, антрацикліни, таксани тощо. Проте більшість таких препаратів володіють значною оваріальною токсичністю, що реалізується у пригніченні функцій яєчників, порушенні процесів фолікулогенезу та овуляції, аж до розвитку передчасної недостатності яєчників у відносно молодому віці. Це призводить до втрати репродуктивного потенціалу та стійкого безпліддя у жінок, котрі ще не встигли реалізувати свої репродуктивні плани та народити бажану кількість дітей.

Таким чином, проблема гонадотоксичності та оваріальної недостатності, індукованої хіміотерапією злоякісних пухлин молочної залози, та пов'язаних з цим тяжких репродуктивних наслідків є надзвичайно актуальною в контексті збереження репродуктивного здоров'я та якості життя молодих жінок з онкопатологією. Вона потребує розробки і впровадження в клінічну практику нових персоналізованих підходів до лікування, які б інтегрували високоефективну протипухлинну терапію з максимально можливим збереженням фертильності таких пацієнок. Вирішення цієї надскладної мультидисциплінарної проблеми має стати пріоритетним стратегічним напрямком як фундаментальних онкологічних досліджень, так і трансляційної та практичної охорони репродуктивного здоров'я населення.

Враховуючи вищенаведене, тема та мета дисертаційної роботи Місюрка Олесь Івановича, що полягають у розробці та всебічному дослідженні біологічного способу корекції хіміоіндукованої передчасної недостатності яєчників у пацієнок зі злоякісними новоутвореннями молочної залози є гостро актуальними та своєчасними.

Оцінка наукового рівня дисертації та наукових публікацій здобувача.

Дисертаційна робота Місюрка Олесь Івановича виконана в рамках планових науково-дослідних робіт кафедри акушерства і гінекології №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України, а саме “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), а її автор був співвиконавцем відповідних фрагментів зазначених тем науково-дослідних робіт.

Належний науковий рівень кваліфікаційної роботи забезпечений дотриманням усіх вимог до дисертації на здобуття ступеня доктора філософії як на етапі її планування, так і на етапі її безпосереднього виконання – від обрання актуальної теми, визначення мети і конкретних завдань роботи, обрання методів дослідження, ретельною обробкою та аналізом результатів досліджень з їх порівнянням із сучасними даними літератури та узагальненням отриманих результатів. Статистичну обробку результатів дослідження було проведено з використанням спеціалізованого програмного забезпечення. Обґрунтованість та достовірність результатів дисертаційної роботи підтверджуються її чітким дизайном, обраними сучасними методами наукового пошуку, достатнім обсягом проведених досліджень та відповідною їх статистичною обробкою.

Загалом, дисертація виконана на високому науково-методичному рівні у відповідності до вимог щодо дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії.

Матеріали дисертаційної роботи достатньо повно висвітлені в наукових працях. За матеріалами дисертації опубліковано 10 праць, в тому числі 6 статей, в тому числі 1 у журналі, індексованому наукометричною базою Scopus, 4 у вітчизняних фахових виданнях категорії «Б» та 1 у закордонному фаховому виданні. Результати роботи були представлені у вигляді тез та доповідей на 4 науково-практичних конференціях в Україні та закордоном.

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

Наукова новизна результатів досліджень не викликає сумнівів, адже ряд положень винесених на захист є досить інноваційними та раніше не досліджувалися іншими авторами.

Автором проведено поглиблений аналіз структури захворюваності та лікувальної тактики при раку молочної залози в Подільському регіоні. Окремо було детально досліджено контингент пацієнток, які отримували хіміотерапію, як складову комплексного лікування основного захворювання.

Досить інформативним було проспективне клінічне дослідження вибірки пацієнок репродуктивного віку, у яких основні показники оваріального резерву та репродуктивної функції вивчалися в динаміці протягом трьох років.

Автором було доповнено новими даними уявлення щодо оваріальної токсичності таких хіміотерапевтичних агентів, як 5-фторурацил, доксорубіцин та циклофосфамід, а також їх комбінації. Зокрема, новим у дослідженні даних препаратів було вивчення їх впливу на функціональний та морфологічний стан яєчників при серійному введенні в дозуваннях еквівалентних клінічно застосовуваним.

Також принциповою новизною даної дисертаційної роботи є вивчення впливу плазми збагаченої тромбоцитами на мікро- та макроструктуру яєчників та їх ендокринну активність.

Всі значимі результати, отримані в ході виконання роботи, були опубліковані у наукових працях та оприлюднені на науково-практичних конференціях.

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

Автором проведено патентний пошук, вивчено та проаналізовано 241 джерело вітчизняної та зарубіжної літератури, переважна більшість яких опубліковані протягом останніх 10 років. Наукові положення, які викладено в дисертації є обґрунтованими, оскільки базуються на результатах власних ретельно спланованих клінічних та експериментальних досліджень.

Загалом автором проведено аналіз даних 2173 пацієнок, які отримували лікування з приводу злоякісних новоутворень молочної залози. Із усього контингенту профільних пацієнок дисертант сформував репрезентативну вибірку, яка включала 32 жінки, для подальшого трирічного дослідження динаміки показників їх репродуктивного здоров'я.

Наступним етапом дисертаційної роботи було масштабне експериментальне дослідження оваріальної токсичності трьох

хіміотерапевтичних агентів, а також їх поєднання. Останнім етапом автор вивчив можливість корекції передчасної недостатності яєчників, зумовленої САФ-схемою хіміотерапії в експерименті. Загалом експериментальні дослідження проводилися на 210 самках лабораторних щурів. Експериментальні групи включали достатню кількість піддослідних тварин, а методи дослідження та строки їх застосування були адекватними для виконання поставлених завдань та отримання достовірних результатів. Обрання в якості стимулятора функції яєчників плазми збагаченої тромбоцитами також було цілком логічним, так як даний біологічний агент продемонстрував чудові регенераторні властивості у великій кількості експериментальних та клінічних досліджень, в тому числі й у гінекології.

Статистичну обробку результатів дослідження проведено з використанням програми SPSS 20.0 for Windows. Обґрунтованість та достовірність результатів дисертаційної роботи підтверджуються її чітким дизайном, обраними сучасними методами наукового пошуку, достатнім обсягом проведених досліджень та відповідною їх статистичною обробкою. Вище зазначене дає змогу вважати результати дисертаційної роботи обґрунтованими та значущими. Висновки роботи витікають з результатів проведених досліджень та підтверджують досягнення поставленої мети.

Представлена дисертаційна робота виконана на сучасному науковому рівні та відповідає вимогам щодо проведення наукових досліджень.

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

Автором продемонстровано високий рівень володіння методологією наукової діяльності. Дисертант досить ретельно підійшов до виконання кожного із етапів дисертаційного дослідження. Концепція дослідження є досить продуманою та послідовною.

Автор ретельно опрацював велику кількість сучасних літературних джерел, виділив основні недосліджені аспекти та в подальшому зосередив

зусилля на спробі їх вирішення. Мета та завдання сформульовані чітко та лаконічно. Всі дослідження виконані методично та послідовно – кожний наступний розділ власних досліджень ґрунтується та логічно впливає із попереднього. Аналіз та узагальнення результатів, отриманих в ході виконання дисертаційної роботи, опрацьовано та викладено в контексті сучасних наукових знань з даної проблеми. Висновки сформовані вичерпно та повністю відповідають поставленим завданням.

Загалом, поставлене наукове завдання виконане дисертантом на достатньо високому методологічному та науковому рівнях.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.

Отримані дані дисертаційного дослідження доповнюють сучасні уявлення та існуючі знання з проблематики оваріальної токсичності хіміотерапевтичних агентів в цілому, та при лікуванні раку молочної залози зокрема.

Автором досить детально вивчено зміни в репродуктивному здоров'ї молодих жінок після комплексного лікування раку молочної, яке включало хіміотерапію. При цьому було досліджено не лише характер зміни репродуктивного здоров'я, а й їх динаміку протягом трьох років.

Враховуючи, що переважна більшість експериментальних досліджень з даної тематики, описаних у науковій літературі, містять інформацію щодо впливу одноразового введення хіміопрепаратів на репродуктивну функцію, частина дисертації присвячена вивченню серійного введення цитостатиків дозволяє закрити деякі пробіли у патогенезі хіміоіндукованої передчасної недостатності яєчників.

Дисертантом зроблено лише першу спробу обґрунтування можливості та доцільності застосування плазми збагаченої тромбоцитами в корекції порушень функції яєчників, проте, це відкриває широкі можливості для подальших експериментальних та клінічних досліджень даної методики, а також до можливого застосування її в практичній медицині.

Отримана автором інформація та ілюстративний матеріал можуть бути використані під час навчання студентів та практичних лікарів, видання навчальних посібників тощо. Так, на момент завершення дисертаційного дослідження дисертантом було оформлено впровадження результатів в навчальний процес кафедр акушерства і гінекології № 1 та № 2, а також кафедри променевої діагностики, променевої терапії та онкології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Дисертація викладена на 218 сторінках комп'ютерного тексту та складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів досліджень, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків та списку використаних джерел та додатків. Робота ілюстрована 38 таблицями та 49 рисунками.

Дисертацію написано класичною, літературною українською мовою. Всі розділи дисертації викладено чітко із дотриманням структури роботи відповідно до дизайну дослідження.

У **«Вступі»** стисло викладена актуальність теми дисертації, сформульовані мета та завдання дослідження, представлено загальну характеристику роботи. Вступ написано за загальноприйнятою схемою.

У **першому розділі** дисертації, який викладено на 24 сторінках, представлено ретельно проведений аналіз сучасної наукової літератури стосовно епідеміології раку молочної залози, оваріальної токсичності хіміотерапії даного захворювання та можливостей збереження оваріального резерву у даного контингенту пацієнток. Окремий підрозділ огляду літератури присвячено механізмам дії та можливостям застосування плазми збагаченої тромбоцитами.

У **другому розділі** автором описано дизайн, матеріали та використані методи дослідження. Всі клінічні та експериментальні дослідження виконано з дотриманням основних біоетичних норм, про що автор наголошує, вказуючи

відповідні дозвільні документи комітету з біоетики університету. Вказано, за якими критеріями було включено у дослідження пацієток та умови проведення експериментів на лабораторних тваринах.

Автором використані: сучасні клінічні, лабораторні, інструментальні та статистичні методи дослідження. Загалом обрані методики цілком адекватні для досягнення поставленої мети та розв'язання сформульованих конкретних завдань роботи.

У тексті розділу автор методично викладає послідовність проведення всіх досліджень, строки застосування кожного із використаних методів, а також по тексту обґрунтовує обрану стратегію.

Статистичні методи обрані правильно та адекватно поставленим завданням.

Третій розділ дисертації присвячений аналізу основних вікових, клініко-анамнестичних та лікувальних характеристик пацієток із раком молочної залози, які проходили лікування в Подільському регіональному центрі онкології з 2015 по 2017 роки. Автор детально описує вікову структуру досліджуваного контингенту із переважанням жінок молодого та середнього віку, структуру захворюваності та базові клінічні характеристики пацієток. Досить інформативно описано застосовувані методи лікування зі вказанням структури оперативних втручань, особливостей хіміотерапії та променевої терапії. Окремим підрозділом автор проводить аналогічну оцінку великої вибірки пацієток, які отримували хіміотерапію.

У **четвертому розділі** дисертаційної роботи представлено результати вивчення динаміки змін основних показників репродуктивного здоров'я жінок, які отримували хіміотерапію. По аналогії з попереднім розділом, автор детально описує базові характеристики вибірки пацієток репродуктивного віку, які отримували хіміотерапію. Далі йде описання трирічної динаміки змін репродуктивного здоров'я жінок, гормональних та ультразвукових показників оваріального резерву. Окрему увагу звертає на себе частина даного розділу,

присвячена вивченню кореляційних зв'язків між досліджуваними показниками морфофункціонального стан яєчників.

П'ятий розділ роботи присвячений експериментальному дослідженню оваріальної токсичності найбільш часто застосовуваної у клініці схеми хіміотерапії. Крім самої схеми, автор дослідив кожен із її компонентів з метою визначення частки впливу кожного із них на стан яєчників піддослідних тварин. Динаміку кожного гормонального та морфологічного показника описано за єдиною стандартною схемою, тобто викладення матеріалу є легким для сприйняття. Автор описує особливості та час виникнення змін у яєчниках при використанні кожного із препаратів та їх схеми, що дозволяє чітко встановити роль кожного із них у формуванні оваріальної токсичності.

У **шостому розділі** дисертаційної роботи дисертант викладає результати вивчення динаміки гормональних та морфологічних показників оваріального резерву піддослідних тварин в умовах серійного інтра- та периоваріального введення плазми збагаченої тромбоцитами. Результати ефективності застосування даного біологічного стимулятора регенерації підкріплені подвійним контролем – групою щурів без жодних втручань та шам-групою із застосуванням фізіологічного розвину. Результати даного розділу з одного боку є досить обнадійливими в плані перспективи подальшого клінічного застосування запропонованої методики, а з іншого вказують на необхідність проведення подальших більш спеціалізованих досліджень.

У розділі **«Аналіз та узагальнення результатів»** об'єднано та систематизовано отримані результати дисертаційного дослідження, проведено коректне порівняння їх з даними інших авторів, представлено власне бачення та розуміння науково-практичної задачі та можливих шляхів її розв'язання.

Дисертація завершується чітко сформульованими на основі результатів проведених досліджень конкретними **висновками**. Висновки викладені логічно та послідовно, базуються на методологічній та статистичній достовірності отриманих результатів, повністю відповідають поставленим завданням

дисертаційного дослідження, відображають зміст роботи та свідчать про досягнення поставленої мети.

Список використаних джерел літератури представлений у відповідності до чинних вимог, містить першоджерела до 2022 року включно. Загалом, у списку міститься 251 джерело (в тому числі, 10 робіт автора дослідження). Переважна більшість літературних джерел, а саме 236 є зарубіжними.

З огляду на вище викладене, дисертацію в цілому слід вважати повністю завершеною науковою працею.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Результати дисертаційного дослідження рекомендуються до подальшого впровадження в навчальний процес кафедр акушерсько-гінекологічного та онкологічного спрямування, теоретичних фундаментальних кафедр, а також у практичну роботу гінекологічних, мамологічних, онкологічних відділень закладів охорони здоров'я.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

Розглянувши матеріали дисертації здобувача наукового ступеня доктора філософії Місюрка Олеся Івановича, встановлено, що при комп'ютерному аналізі дисертації та наявних за її темою публікацій за допомогою системи «StrikePlagiarism» академічного плагіату в наданих матеріалах дисертації не виявлено. Текст представлених матеріалів дисертації є оригінальним: всі цитати позначені коректно та правильно відображені в списку літератури, всі текстові збіги мають відповідні посилання на першоджерело, що міститься в списку використаних робіт. Отже, дисертаційну роботу слід визнати самостійною науковою працею.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до

здобувача.

Зауважень принципового характеру щодо представленої дисертації немає. Загалом, дисертація написана грамотною літературною українською мовою. При аналізі літератури здобувач недостатньо уваги приділив роботам вітчизняних авторів. Так, було опрацьовано 241 джерело, серед яких лише п'ять вітчизняних. В роботі наявні поодинокі технічні та орфографічні неточності. Зазначені зауваження та запитання не мають принципового характеру, не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи та не применшують її науково-практичної цінності.

Під час ознайомлення з роботою до дисертанта виникли такі запитання, на які бажано дати відповідь у процесі наукової дискусії:

1. Чому в експериментальне дослідження не були включені щурі зі змодельованою онкопатологією?
2. Чи досліджували Ви вплив плазми збагаченої тромбоцитами на пухлинний ріст?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Місюрка Олеся Івановича «Корекція хіміоіндукованої передчасної недостатності яєчників у пацієнток із раком молочної залози (клініко-експериментальне дослідження)», 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 гінекології, репродуктології та онкології щодо пошуку та оптимізації методів корекції оваріотоксичного впливу хіміотерапевтичних препаратів. За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації.

Представлена дисертаційна робота Місюрка Олеся Івановича є актуальною і своєчасною, вносить суттєвий вклад у теоретичну та практичну медицину. За методологічним рівнем виконання, змістом, науковою новизною, обґрунтованістю основних положень, висновків та оформлення 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 Олександр Іванович заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент
кандидат медичних наук,
доцент ЗВО кафедри онкології
Національного університету
охорони здоров'я України
імені П. Л. Шупика

Ольга ПОНОМАРЬОВА