

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента, професора кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України, доктора медичних наук, професора КОРНІЄНКО СВІТЛАНИ МИХАЙЛІВНИ, на дисертаційну роботу ЧЕТВЕРІКОВА МИХАЙЛА СЕРГІЙОВИЧА на тему: «Оптимізація тактики спеціального лікування розповсюдженого черевною порожниною рецидивного раку яєчників», подану до захисту у разову спеціалізовану вчену раду ДФ 41.600.064 Одеського національного медичного університету МОЗ України, створену відповідно до наказу ректора № 218–о від 09.04.2026 року для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина

1. Обґрунтування вибору теми дослідження

Рак яєчників залишається однією з провідних причин смерті від злоякісних новоутворень жіночої репродуктивної системи та посідає друге місце серед основних онкогінекологічних причин летальності, незважаючи на суттєвий прогрес у діагностиці, хірургічному лікуванні й системній протипухлинній терапії. Біологічні особливості, виражена гетерогенність і різноманітний гістогенез епітеліальних пухлин яєчника значною мірою визначають складність цієї патології та ускладнюють формування універсально ефективних лікувальних підходів. Поглиблене дослідження морфологічних і молекулярних характеристик різних варіантів раку яєчника розширює уявлення про пухлинну неоднорідність та створює підґрунтя для подальшого розвитку персоналізованої терапії.

Розвиток резистентності до препаратів платини є складним багатофакторним процесом, у якому беруть участь різні механізми: зменшення внутрішньоклітинного накопичення препарату, активація систем детоксикації,

посилення репарації ДНК, пригнічення апоптичних процесів та інші біологічні зміни пухлинної клітини. Водночас кількість предиктивних маркерів, придатних для рутинного клінічного застосування і здатних відображати активність цих механізмів та прогнозувати відповідь пухлини на хіміотерапію, залишається обмеженою. У зв'язку з цим метою дослідження стало покращення результатів комбінованого лікування хворих на рак яєчників шляхом пошуку предикторів чутливості до платиновмісних режимів хіміотерапії, що застосовувалися системно або внутрішньочеревно в умовах гіпертермії.

Отже, проблема вибору оптимальної лікувальної тактики при поширеному раку яєчника є надзвичайно важливою для сучасної онкології. Це обумовлює актуальність вивчення нових підходів до інтраперитонеальної хіміотерапії та вдосконалення хірургічної стратегії при цій нозології як для України, так і для світової онкологічної практики.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 4 наукові статті, серед яких 3 статті надруковано у виданнях, індексованих у Scopus Q3, та 1 статтю — у науковому фаховому журналі категорії Б. Крім того, результати дослідження представлено у 4 тезах конгресів, з'їздів і науково-практичних конференцій.

Дисертаційне дослідження виконано як фрагмент науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету МОЗ України «Новітні лікувально-діагностичні та профілактичні підходи при захворюваннях репродуктивної системи жінки та вагітності високого ризику» (2023–2027 рр., номер державної реєстрації 0122U201370). Здобувач є співвиконавцем зазначеної наукової теми.

3. Наукова новизна отриманих результатів досліджень

Уперше в Україні проведено порівняльне дослідження патоморфологічних характеристик та лікувального патоморфозу пухлинного

матеріалу, отриманого до і після виконання процедури НІРЕС. У роботі проаналізовано інтраопераційні показники, частоту та структуру післяопераційних ускладнень, а також вплив НІРЕС на якість життя пацієнток з епітеліальним раком яєчника.

За результатами дослідження встановлено, що проведення НІРЕС не має статистично достовірного впливу на окремі клінічні результати лікування пацієнток. Водночас отримані дані засвідчили тимчасове погіршення якості життя у ранньому післяопераційному періоді в пацієнток, яким виконували НІРЕС, при цьому такого негативного впливу не спостерігали у пізньому післяопераційному періоді та на наступних етапах лікування.

Уперше здійснено оцінку онкологічних результатів у хворих на рецидивний рак яєчників, яким виконано повну вторинну циторедуктивну операцію в поєднанні з НІРЕС, порівняно з пацієнтками, яким проведено лише повну вторинну циторедукцію. Виявлене збільшення медіани безрецидивної виживаності, а також покращення показників одно- і трирічної загальної виживаності свідчить на користь доцільності застосування НІРЕС у комбінації з вторинною циторедукцією у пацієнток із рецидивним раком яєчників.

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

Дисертаційна робота виконана з урахуванням сучасних принципів доказової медицини. Представлені результати є методологічно виваженими, репрезентативними та підтверджені використанням адекватних клінічних, лабораторних, інструментальних і статистичних методів. Наукові положення, висновки та практичні рекомендації ґрунтуються на достатньому обсязі клінічного матеріалу, узгоджуються з метою і завданнями дослідження та демонструють як наукову, так і прикладну значущість.

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

Дослідження виконане на належному професійному рівні з дотриманням вимог, що висувуються до клінічних наукових робіт. Здобувач продемонстрував здатність використовувати сучасні діагностичні підходи, виконувати повноцінний статистичний аналіз та об'єктивно інтерпретувати отримані результати.

Тему дисертаційної роботи, її мету, завдання та загальний план дослідження дисертант визначив спільно з науковим керівником. Автор самостійно здійснив аналіз вітчизняних і зарубіжних літературних джерел за темою дисертації, провів інформаційно-патентний пошук та розробив дизайн дослідження. Здобувачем виконано основну дослідницьку частину роботи, зокрема проведено лікування та подальше спостереження за 140 пацієнтками з раком яєчника III–IV стадії.

Дисертант самостійно опрацював і узагальнив отримані дані, провів статистичну обробку матеріалу, підготував розділи дисертації, сформулював висновки та основні положення дослідження. Під час підготовки наукових публікацій, виконаних у співавторстві, здобувач здійснював набір клінічного матеріалу, аналіз даних, статистичне опрацювання результатів та оформлення статей.

6. Теоретичне та практичне значення результатів дослідження

У роботі апробовано та впроваджено у лікувальний процес методику НІРЕС у хворих на первинний і рецидивний рак яєчника. Показано безпечність її застосування та позитивний вплив на онкологічні результати за відсутності тривалого погіршення якості життя порівняно зі стандартними підходами до комбінованого лікування раку яєчника. Впровадження запропонованих лікувально-діагностичних підходів у пацієток з епітеліальним раком яєчників може сприяти підвищенню якості та збільшенню тривалості їхнього життя.

Результати дослідження впроваджено у практичну діяльність Центру реконструктивної та відновної медицини «Університетська клініка» Одеського національного медичного університету. Отримані теоретичні й практичні напрацювання використовуються в освітньому процесі студентів медичних інститутів, лікарів-інтернів і слухачів курсів підвищення кваліфікації кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету.

7.Оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації

Дисертація викладена на 165 сторінках машинописного тексту, з яких 113 сторінок становить основна частина роботи. Структура дисертації є логічною та послідовною: робота містить анотації двома мовами, вступ, розгорнутий огляд літератури, опис матеріалів і методів дослідження, розділ з результатами власних досліджень, аналітичний розділ з узагальненням отриманих даних, висновки, практичні рекомендації та додатки.

У вступі дисертант обґрунтовує актуальність обраної теми, розкриває її наукову новизну та практичне значення, чітко формулює мету дослідження і 5 конкретних завдань. Об'єкт і предмет дослідження визначені коректно, а застосовані методи відповідають змісту та спрямованості роботи. Також наведено стислу характеристику одержаних результатів, визначено особистий внесок здобувача, подано відомості щодо апробації положень дисертації та їх висвітлення в наукових публікаціях.

Розділ, присвячений огляду літератури, містить систематизований аналіз сучасного стану проблеми раку яєчника, зокрема його епідеміології, патогенезу, клінічного перебігу, діагностики пухлин яєчника та їх морфологічних підтипів. Автор висвітлює сучасні методи дослідження раку яєчника, їх чутливість і специфічність, а також актуальні підходи до комбінованої терапії. Проведений літературний аналіз переконливо підтверджує доцільність вивчення молекулярно-генетичних маркерів чутливості до препаратів платини у пацієнток з раком яєчника, особливо в контексті застосування НІРЕС,

ефективність якого й надалі залишається предметом наукової дискусії. Важливим напрямом є створення моделей, що дозволяють прогнозувати перебіг захворювання та ризик його рецидивування.

Другий розділ «Матеріали та методи дослідження» містить детальний опис структури клінічного дослідження, яке має ретроспективний когортний дизайн, характеристику обстежених пацієток, а також виклад застосованих клінічних, лабораторних, інструментальних і статистичних методів. До дослідження включено 140 пацієток з раком яєчника III–IV стадії, які проходили лікування у 2013–2024 роках та були розподілені на 3 дослідні групи. У розділі подано розгорнуту клінічну характеристику пацієток і докладно описано методику виконання НІРЕС.

Третій розділ присвячено аналізу результатів лікування хворих на рецидивний рак яєчника. Автором наведено лабораторне обґрунтування можливого впливу процедури НІРЕС на чутливість клітин епітеліального раку яєчників до платиновмісної хіміотерапії. Також у розділі представлено характеристику клінічних та онкологічних результатів лікування пацієток у групах НІРЕС при первинній циторедуктивній операції та НІРЕС при вторинній циторедуктивній операції. Отримані результати загальної виживаності підтверджують положення про те, що застосування НІРЕС під час вторинної циторедуктивної операції при рецидиві раку яєчника асоціюється з кращими показниками загальної виживаності, тоді як виконання НІРЕС під час первинної циторедукції у цій когорті не демонструє переваг.

У цьому ж розділі проведено оцінку якості життя хворих на рецидивний рак яєчників та досліджено вплив НІРЕС на відповідні показники. На підставі двох незалежних інструментів оцінювання якості життя — SF-36 та EORTC QLQ-C30/OV28 — можна зробити висновок, що застосування НІРЕС у складі циторедуктивного лікування не призводить до тривалого клінічно значущого

погіршення якості життя, а потенційний негативний вплив процедури обмежується раннім післяопераційним періодом.

У розділі «Аналіз та узагальнення отриманих результатів дослідження» автор систематизує власні результати, зіставляє їх із сучасними науковими публікаціями та формує науково обґрунтовані підходи до диференційованого використання циторедуктивних втручань, системної та регіональної поліхіміотерапії у складі комбінованого лікування хворих на рак яєчника. Отримані результати загалом відповідають сучасному розумінню проблеми: НІРЕС є перспективним локорегіонарним компонентом комбінованої терапії раку яєчника, однак його застосування найбільш виправдане за умови чітких протоколів, ретельного відбору пацієнток та виконання у межах дослідницьких або високоспеціалізованих онкологічних центрів. У цьому контексті виявлене покращення загальної виживаності при використанні НІРЕС під час вторинної циторедуктивної операції, доповнене змінами експресії ERCC1/MLH-1, може бути підставою для подальших проспективних досліджень у пацієнток з рецидивним раком яєчника та перитонеальною дисемінацією. Зауважень до розділу немає.

Висновки узагальнюють основні результати дисертаційної роботи, відповідають поставленим завданням і відображають отриману наукову новизну та практичну значущість дослідження.

Список використаних джерел містить 131 позицію, переважно латиницею, що свідчить про широке залучення міжнародних наукових даних та відповідність роботи сучасному рівню досліджень за обраною тематикою. У додатках наведено перелік публікацій здобувача та матеріали апробації результатів дисертаційного дослідження.

Таким чином, результати дослідження не лише розширюють уявлення про патогенез і лікування рецидивів раку яєчників, але й створюють підґрунтя для

удосконалення клінічної практики та підготовки фахівців відповідного профілю.

8.Недоліки дисертаційної роботи щодо змісту та оформлення. Запитання до здобувача

Дисертаційна робота як за змістовим наповненням, так і за структурно-оформлювальними характеристиками повністю відповідає чинним вимогам до наукових досліджень такого рівня. Зауважень, що мають принциповий характер або ставлять під сумнів наукову цінність дослідження, не виявлено. Разом із тим, до недоліків роботи можна віднести наявність поодиноких друкарських та стилістичних неточностей, а також дещо обмежене представлення вітчизняних літературних джерел у списку літературних посилань. Зазначені недоліки не впливають на загальну якість і наукову значущість виконаної роботи.

Під час рецензування дисертації виникли такі запитання:

1. Чи використовувався підхід пришвидшеного відновлення після операції (ERAS) у пацієнтів, яким виконувались циторедуктивні оперативних втручання з НІРЕС?
2. Які основні критерії унеможливають проведення циторедуктивної хірургії та процедури НІРЕС при рецидивах раку яєчників?

9. Дотримання принципів академічної доброчесності.

Фактів порушення академічної доброчесності (плагіату, самоплагіату, фабрикації чи фальсифікації даних) дисертантом під час виконання дисертаційного дослідження та написання роботи не виявлено. Дисертаційне дослідження містить посилання на першоджерела цитованої інформації.

10.Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам

Кваліфікаційна робота Четверікова Михайла Сергійовича «Оптимізація тактики спеціального лікування розповсюдженого черевною порожниною рецидивного раку яєчників», виконана під керівництвом доктора медичних

наук, професора Рожковської Наталії Миколаївни та подана на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» галузі знань 22 «Охорона здоров'я», є завершеною самостійною науковою працею. У дослідженні автор вирішує актуальне для онкології завдання — покращення результатів лікування хворих на розповсюджений червонюю порожниною рецидивний рак яєчника шляхом диференційованого використання циторедуктивних хірургічних втручань, системної та регіональної поліхіміотерапії у складі комбінованого лікування.

Робота виконана на сучасному методологічному рівні та за актуальністю теми, обсягом і якістю проведених досліджень, науковою новизною, обґрунтованістю висновків, а також науково-практичною й теоретичною значущістю відповідає вимогам, встановленим п. 6-8 «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 №44 від 12.01.2022, відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», Постановою Кабінету Міністрів України № 502 від 19.05.2023 «Зміни до Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук», а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

РЕЦЕНЗЕНТ:

доктор медичних наук,
професор кафедри акушерства та гінекології
Одеського національного медичного університету

Світлана Корнієнко 9
ВІДАТИ
ЗАСВІДЧУЮ
КАДРІВ
Одеского національного медичного університету
Світлана Корнієнко

Підпис С. Корнієнко
ЗАСВІДЧУЮ
Вчений секретар Одеського
національного медичного університету

Світлана КОРНІЄНКО