

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента, професора кафедри загальної і клінічної фармакології та фармакогнозії Одеського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України, доктора медичних наук, професора **АНТОНЕНКА ПЕТРА БОРИСОВИЧА**, 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 і надалі залишається однією з найбільш значущих причин смертності в наслідок злякисних новоутворень жіночої репродуктивної системи, посідаючи друге місце серед провідних онкогінекологічних причин летальності. Незважаючи на істотний розвиток діагностичних можливостей, удосконалення хірургічних технологій та розширення арсеналу системної протипухлинної терапії, виявлення раку яєчників у більшості випадків відбувається на пізніх стадіях і характеризуються несприятливим прогнозом щодо одужання. Різноманіття гістогенезу епітеліальних пухлин та складність патофізіологічних процесів даної нозології ускладнюють створення універсально ефективних лікувальних алгоритмів.

Вирішити дану проблему можливо шляхом комплексного поглибленого вивчення гістологічних, біохімічних і молекулярних характеристик різних варіантів раку яєчників. Особливої уваги потребує проблема резистентності до протипухлинних препаратів, в тому числі препаратів платини, оскільки резистентність формується через комплекс механізмів: зменшення

внутрішньоклітинного накопичення або активацію систем детоксикації цитостатика, посилення репарації ДНК, блокування апоптозу та інші біологічні процеси.

Водночас кількість достовірних предиктивних маркерів у клінічній практиці, які могли б надійно відображати активність зазначених механізмів і прогнозувати чутливість тканин пухлини на хіміотерапію, залишається обмеженою.

Отже, вибір оптимальної тактики лікування поширеного раку яєчників становить одну з актуальних проблем сучасної онкології. Це визначає доцільність подальшого вивчення інтраперитонеальних методик хіміотерапії та раціоналізації хірургічного підходу при цій патології як у національному, так і в міжнародному контексті. Саме тому дослідження, спрямоване на покращення результатів комбінованого лікування хворих на рак яєчників із залученням інтраперитонеальних методик хіміотерапії і пошук предикторів чутливості до платиновмісних препаратів, є своєчасним та науково обґрунтованим.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

За матеріалами дисертаційного дослідження опубліковано 6 наукових статей, з яких 3 статті вийшли у виданнях, що індексуються у Scopus Q3, та 1 стаття – у науковому фаховому виданні категорії Б. Окремі положення роботи також представлено у 4 тезах конгресів, з'їздів і науково-практичних конференцій.

Дисертація виконана як частина 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 бере участь у виконанні зазначеної наукової теми як співвиконавець.

3. Наукова новизна отриманих результатів досліджень

У дисертаційній роботі вперше в Україні виконано порівняльну оцінку патоморфологічних і гістохімічних характеристик пухлинного матеріалу,

отриманого до та після процедури гіпертермічної інтраперитональної хемоперфузії (НІРЕС). Автором проаналізовано періопераційний період, частота і структура післяопераційних ускладнень, а також вплив НІРЕС на якість життя пацієнток з епітеліальним раком яєчника III-IV стадії.

Згідно з отриманими результатами, застосування НІРЕС не продемонструвало статистично достовірного впливу на загальні характеристики післяопераційного періоду. Водночас було встановлено короткочасне погіршення якості життя в ранньому післяопераційному періоді у пацієнток (на 3-ю добу), яким проводили НІРЕС, без збереження такого негативного ефекту в пізньому післяопераційному періоді (на 20-ту добу) та на наступних етапах лікування.

Вперше проведено оцінку онкологічних результатів у пацієнток з рецидивним раком яєчників, яким виконували повну вторинну циторедуктивну операцію у поєднанні з НІРЕС, порівняно з хворими, яким проводили лише повну вторинну циторедукцію. Виявлене збільшення медіани безрецидивної виживаності, а також кращі показники одно- та трирічної загальної виживаності свідчать про потенційну доцільність використання НІРЕС у складі вторинного циторедуктивного лікування при рецидивному раку яєчників.

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

Дисертаційне дослідження виконано відповідно до сучасних підходів доказової медицини. Представлені результати є методологічно виваженими, репрезентативними та підтверджені застосуванням адекватних клінічних, лабораторних, інструментальних і статистичних методів. Наукові положення, висновки та практичні рекомендації ґрунтуються на достатньому клінічному матеріалі, узгоджуються з метою і завданнями роботи та мають як наукове, так і прикладне значення.

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

Робота виконана на належному професійному рівні з дотриманням вимог, що висуваються до клінічних наукових досліджень. Здобувач продемонстрував володіння сучасними діагностичними підходами, навичками проведення статистичного аналізу та здатність до об'єктивної інтерпретації отриманих результатів.

Тема дисертації, її мета, завдання та загальний план дослідження були визначені дисертантом спільно з науковим керівником. Автор самостійно виконав аналіз вітчизняних і зарубіжних джерел за темою дослідження, провів інформаційно-патентний пошук та сформував дизайн роботи. Здобувачем виконано основну дослідницьку частину, зокрема проведено лікування і подальше спостереження за 140 пацієнтками з раком яєчника III–IV стадії, додатково було проведено ретроспективне дослідження 16 пацієток з епітеліальним раком яєчників III стадії.

Дисертант самостійно здійснив опрацювання та узагальнення клінічних даних, провів статистичну обробку матеріалу, підготував розділи дисертації, сформулював висновки й основні положення дослідження. Під час підготовки публікацій у співавторстві здобувач забезпечував 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 методіку НІРЕС у пацієток з первинним і рецидивним раком яєчника. Показано безпечність її застосування та позитивний вплив на онкологічні результати без тривалого погіршення якості життя порівняно зі стандартними методами комбінованого лікування. Впровадження запропонованих лікувально-діагностичних підходів у хворих на епітеліальний рак яєчників може сприяти покращенню якості та збільшенню тривалості 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 та 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 послідовною та логічно вибудованою: вона містить анотації українською та англійською мовами, вступ, огляд літератури, розділ матеріалів і методів, виклад результатів власних досліджень, аналітичний розділ з узагальненням даних, висновки та додатки.

У вступі автор переконливо обґрунтовує актуальність теми, висвітлює наукову новизну та практичне значення роботи, чітко формулює мету дослідження і 5 конкретних завдань. Об'єкт і предмет дослідження визначені коректно, а застосовані методи відповідають змісту та спрямованості дисертації. Також подано стисло характеристику отриманих результатів, визначено особистий внесок здобувача, наведено відомості про апробацію положень дисертації та їх відображення у публікаціях.

Огляд літератури містить системний аналіз сучасного стану проблеми раку яєчника, зокрема епідеміології, етіології, патогенезу, особливостей діагностики пухлин яєчника та їх морфологічних підтипів. Автор висвітлює сучасні методи дослідження, їх чутливість і специфічність, а також актуальні підходи до комбінованої терапії. Проведений аналіз підтверджує доцільність вивчення молекулярно-генетичних маркерів чутливості до протипухлинних препаратів, зокрема препаратів платини, особливо в контексті застосування НІРЕС, ефективність якого залишається предметом наукової дискусії. Важливим напрямом є також розроблення моделей прогнозування перебігу захворювання та ризику рецидивування.

У другому розділі «Матеріали та методи дослідження» детально представлено структуру ретроспективного когортного клінічного дослідження, характеристику обстежених пацієнток, а також опис 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. Розділ містить розгорнуту клінічну характеристику пацієток і докладний опис методики виконання HIPEC.

Третій розділ присвячено результатам лікування хворих на рецидивний рак яєчника. Автор наводить лабораторне обґрунтування можливого впливу HIPEC на чутливість клітин епітеліального раку яєчників до платиновмісної хіміотерапії. У цьому ж розділі охарактеризовано клінічні та онкологічні результати лікування у групах HIPEC при первинній і вторинній циторедуктивних операціях. Отриманий профіль загальної виживаності підтримує положення про те, що застосування HIPEC під час вторинної циторедукції при рецидиві раку яєчника асоціюється з кращими показниками загальної виживаності, зокрема зниження ризику смерті приблизно на 56% відносно контролю ($p=0,015$), тоді як HIPEC при первинній циторедукції у цій когорті не продемонстрував переваги. При цьому загальна виживаність (OS) у дослідній групі (№3) становили: медіана OS - 7,59 року, OS 1-річна - 100,0%, OS 3-річна - 85,0%, OS 5-річна - 65,0% (у контрольній групі медіана OS становила 3,98 року, OS 1-річна: 88,6 %, OS 3-річна: 55,2 %, OS 5-річна: 41,0 %).

Також у третьому розділі проведено оцінку якості життя пацієток з рецидивним раком яєчників і проаналізовано вплив HIPEC на ці показники. На підставі двох незалежних інструментів оцінювання якості життя — SF-36 та EORTC QLQ-C30/OV28 — можна зробити висновок, що застосування HIPEC у складі циторедуктивного лікування не пов'язане з тривалим клінічно значущим погіршенням якості життя (на 20-ту добу після оперативного втручання і пізніше), а можливий негативний вплив процедури переважно обмежується раннім післяопераційним періодом (на 3-ю добу після оперативного втручання).

У розділі «Аналіз та узагальнення отриманих результатів дослідження» автор систематизує власні дані, зіставляє їх із сучасними науковими публікаціями та формує обґрунтовані підходи до диференційованого використання циторедуктивних втручань, системної та регіональної

поліхіміотерапії у складі комбінованого лікування хворих на рак яєчника. Отримані результати загалом відповідають сучасному баченню проблеми: НІРЕС є перспективним локорегіонарним компонентом комбінованої терапії, однак його застосування найбільш виправдане за умов чітких протоколів, ретельного відбору пацієнток та виконання у дослідницьких або високоспеціалізованих онкологічних центрах. Виявлене покращення загальної виживаності при НІРЕС під час вторинної циторедукції, доповнене змінами експресії ERCC1/MLH-1, може розглядатися як підстава для подальших проспективних досліджень у пацієнток з рецидивним раком яєчника та перитонеальною дисемінацією.

Висновки повною мірою узагальнюють основні результати дисертації, відповідають поставленим завданням і відображають наукову новизну та практичну значущість дослідження.

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

Таким чином, результати дисертації не лише розширюють наукові уявлення про патогенез і лікування рецидивів раку яєчників, але й створюють практичні передумови для удосконалення клінічної допомоги та підготовки фахівців відповідного профілю.

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

За змістом, структурою та оформленням дисертаційна робота відповідає чинним вимогам до наукових праць такого рівня. Принципових зауважень, які могли б знизити наукову цінність дослідження або поставити під сумнів його результати, не виявлено. Разом із тим, серед недоліків можна відзначити поодинокі друкарські та стилістичні неточності (описки), наприклад «eoadjuvant Chemotherapy» (стор. 20); післяопераційне ускладнення ілеус (ймовірно малось

на увазі різновид ілеуса – паралітичний ілеус), а також дещо обмежене представлення вітчизняних джерел у списку літератури. Зазначені недоліки не впливають на загальну якість, наукову обґрунтованість і практичну значущість дисертації.

Під час рецензування роботи виникли такі запитання:

1. Чи є кореляція між клінічними ознаками платинорезистентності, наприклад безплатиновим інтервалом, і лабораторними ознаками, наприклад маркером ERCC1?
2. Які конкретні критерії ви пропонуєте як алгоритм відбору пацієток на вторинну циторедукцію з НІРЕС?
3. З чим пов'язаний вибір цисплатину для проведення НІРЕС, при наявності менш токсичного препарату платини – карбоплатину?

9. Дотримання принципів академічної доброчесності

Під час аналізу дисертаційної роботи не виявлено фактів порушення академічної доброчесності, зокрема плагіату, самоплагіату, фабрикації або фальсифікації даних. У дисертації наведено посилання на першоджерела використаної та цитованої інформації.

10. Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам

Кваліфікаційна наукова праця 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 завершеним самостійним науковим дослідженням. У роботі автор вирішує актуальне для онкології завдання — покращення результатів лікування хворих на розповсюджений черевною порожниною рецидивний рак яєчника шляхом диференційованого застосування циторедуктивних хірургічних втручань, системної та регіональної поліхіміотерапії у складі комбінованого лікування.

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

РЕЦЕНЗЕНТ:

Доктор медичних наук,
професор кафедри загальної і
клінічної фармакології та
фармакогнозії
Одеського національного медичного
університету



Петро АНТОНЕНКО

*Гідлис Петра Антоненка
підтверджую
Начальник Відділу кадрів
ОНМедУ*

