

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача кафедри онкології Івано-Франківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України, доктора медичних наук, професора КРИЖАНІВСЬКОЇ АННИ ЄВСТАХІЇВНИ, 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

Обґрунтування вибору теми дослідження

Рак яєчника займає друге місце серед основних причин смертності від злоякісних новоутворень жіночої репродуктивної системи, незважаючи на значні досягнення у сфері діагностики, хірургії та системної терапії. Біологічна особливість, гетерогенність, різноманітний гістогенез епітеліальних пухлин яєчника є визначальною особливістю раку яєчника, що, зокрема, пояснює складність у розробці ефективних методів лікування. Детальне вивчення морфологічних та молекулярних властивостей різних типів раку яєчника поглиблює розуміння пухлинної гетерогенності та відкриває нові перспективи для персоналізованої терапії.

Формування резистентності до препаратів платини є складним багатокомпонентним процесом, до реалізації якого залучається низка механізмів, а саме зниження внутрішньоклітинної концентрації препарату, посилення активності систем детоксикації, підвищення активності механізмів репарації ДНК, пригнічення апоптозу, тощо. Водночас предиктивних маркерів, що оцінюють активність кожного з цих механізмів і відповідно дозволяють прогнозувати відповідь пухлини на хіміотерапію, доступних для клінічного

використання, небагато. Саме тому метою даного дослідження було покращити результати комбінованого лікування хворих на рак яєчників шляхом пошуку предиктивних маркерів чутливості до платиновмісних режимів хіміотерапії, застосованої системно або внутрішньочеревно в гіпертермічному режимі.

Таким чином, вибір раціональної терапії поширеного раку яєчника є важливою проблемою сучасної онкології, що робить дослідження нових методик інтраперитонеальної хіміотерапії та раціоналізацію хірургічного підходу при цій патології актуальними для України та для всього світу.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

За темою дисертаційної роботи опубліковано 4 статті у наукових виданнях, з них 3 - Scopus Q3 та 1 стаття у науковому фаховому журналі, категорії Б, 4 тези конгресів, з'їздів та конференцій.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних тем 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 теми.

Наукова новизна отриманих результатів досліджень

Вперше в Україні досліджено патоморфологічні характеристики та лікувальний патоморфоз пухлин, отриманих після виконання процедури НІРЕС у порівнянні із матеріалами, отриманими до процедури. Проаналізовані інтраопераційні характеристики, частота та структура післяопераційних ускладнень, вплив на якість життя хворих на епітеліальний рак яєчників, яким було виконано НІРЕС.

Згідно із дослідженими даними, проведення НІРЕС статистично достовірно не впливає на клінічні результати лікування хворих. Отримані результати також свідчать про короткочасне погіршення якості життя хворих, яким було виконано НІРЕС у ранньому післяопераційному періоді, яке не спостерігалось в пізньому післяопераційному періоді та на подальших етапах лікування.

Вперше оцінено онкологічні результати хворих на рецидивний рак яєчників, яким було виконано вторинне циторедуктивне втручання в повному обсязі з НІРЕС у порівнянні з тими, яким було виконано тільки повну вторинну циторедукцію, отримано збільшення медіани безрецидивної виживаності, а також результатів одно- та трирічної загальної виживаності, що свідчить на користь застосування НІРЕС в комбінації із вторинною циторедукцією у пацієнток із рецидивним раком яєчників.

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

Дисертаційне дослідження виконано відповідно до сучасних вимог доказової медицини. Отримані дані є методологічно обґрунтованими, репрезентативними та підтверджені застосуванням інформативних клінічних, лабораторних і статистичних методів. Розроблені положення, сформульовані висновки та практичні рекомендації базуються на достатньому масиві клінічного матеріалу та відповідають поставленій меті й завданням дослідження, що підкреслює їх наукову та прикладну цінність.

Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Робота виконана на професійному рівні з дотриманням вимог до клінічних наукових досліджень. Автор продемонстрував вміння застосовувати сучасні методики діагностики, проводити повноцінний статистичний аналіз і здійснювати об'єктивну інтерпретацію результатів.

Дисертантом спільно з науковим керівником обрано тему дисертаційної роботи, визначено мету та завдання, сформульовано план дослідження. Автором самостійно здійснено аналіз вітчизняних та іноземних літературних джерел по тематиці дисертаційного дослідження, проведено інформаційно-патентний пошук, розроблено дизайн дослідження. Здобувачем проведено дослідницьку частину роботи, в тому числі здійснено лікування та спостереження за 140 пацієнтками на рак яєчника III-IV стадії.

Дисертантом самостійно виконано опрацювання та узагальнення отриманих результатів, статистичну обробку даних, написано розділи дисертації, сформульовано висновки та основні положення дисертаційного дослідження. При підготовці друкованих праць, написаних у співавторстві, здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз даних, статистичне опрацювання результатів та оформлення статей.

Теоретичне та практичне значення результатів дослідження

Апробована і впроваджена в лікувальний процес методика НІРЕС у хворих на первинний та рецидивний рак яєчника. Доведена безпечність її використання та позитивний вплив на онкологічні результати при відсутності погіршення якості життя у порівнянні зі стандартними методиками комбінованого лікування рак яєчника. Впровадження розроблених лікувально-діагностичних методик серед хворих на епітеліальний рак яєчників дозволить покращити якість та збільшити тривалість їх життя.

Результати досліджень впроваджено в практику Центру реконструктивної та відновної медицини «Університетська клініка» Одеського національного медичного університету. Отримані теоретичні і практичні результати використовуються в навчальному процесі студентів медичних інститутів, лікарів-інтернів, слухачів курсів підвищення кваліфікації кафедри Акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету.

Оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації

Дисертація оформлена на 165 сторінках машинописного тексту, з яких 113 сторінок займає основна частина дослідження. Робота має чітку структуру: містить анотації двома мовами, вступний розділ, розгорнутий огляд літературних джерел, детальний опис матеріалів і методів, розділ, що висвітлює результати власних досліджень, аналітичний блок з узагальненням отриманих даних, підсумкові висновки, практичні рекомендації та розділ додатків.

У вступі дисертант висвітлює актуальність обраної теми, окреслює її наукову новизну та практичну значущість, чітко визначає мету дослідження та 5 конкретизованих завдань. Об'єкт і предмет дослідження підібрані коректно, а перелік застосованих методів повністю відповідає змісту наукової роботи. Також

подано коротку характеристику отриманих результатів, визначено особистий внесок автора та наведено інформацію про апробацію основних положень дисертації та їх відображення у наукових публікаціях.

Зауваження – наукову новизну отриманих результатів оцінюють відповідно до чинних нормативних вимог, що характеризуються відмінністю від відомих раніше наукових положень, підходів і рішень, із урахуванням їхнього порівняння з існуючими дослідженнями.

Розділ, присвячений аналізу літературних джерел, подає систематизоване бачення сучасного стану проблеми раку яєчника: епідеміологію, патогенез, особливості перебігу, діагностику пухлин яєчника та його морфологічних підтипів, сучасні методи дослідження раку яєчника та їх чутливість і специфічність в діагностиці та сучасні підходи до комбінованої терапії раку яєчника. Проведений огляд літератури підтверджує доцільність вивчення молекулярно-генетичних маркерів чутливості до препаратів платини у пацієток на рак яєчника, особливо при застосуванні НІРЕС, ефективність якого залишається дискусійною серед дослідників. Актуальним питанням є розроблення моделей, що допомагають прогнозувати перебіг раку яєчника та передбачати рецидивування захворювання. Зауважень до розділу немає.

Другий розділ, «Матеріали та методи дослідження», містить детально викладену структуру клінічного дослідження (ретроспективне когортне), характеристикою обстежених пацієнтів, а також описом застосованих клінічних, лабораторних, інструментальних та статистичних методик. Загалом у дослідження включено 140 пацієток на рак яєчника III-IV стадії, які поділено на 3 групи дослідження, та отримували лікування в 2013-2024 роках. В розділі наведено детальну клінічну характеристику пацієток. Детально описано методику проведення НІРЕС.

Зауваження – не прописано критерії включення і виключення до процедури НІРЕС у пацієнтів II і III групи дослідження.

Третій розділ присвячений результатам лікування хворих на рецидивний рак яєчника. Автор провів лабораторне обґрунтування потенційного впливу процедури HIPEC на чутливість клітин епітеліального раку яєчників до платиновмісної хіміотерапії. В розділі проведено характеристику клінічних та онкологічних результатів лікування хворих на рецидивний рак яєчників у групах HIPEC при первинній циторедуктивній операції та HIPEC при вторинній циторедуктивній операції. Таким чином, отриманий профіль загальної виживаності підтримує твердження, що використання HIPEC для лікування рецидиву раку яєчника під час вторинної циторедуктивної операції асоційоване із кращою загальною виживаністю, тоді як HIPEC при первинній циторедуктивній операції не демонструє переваги в цій когорті пацієнток.

Також в цьому розділі проведено оцінку якості життя у хворих на рецидивний рак яєчників та дослідження впливу HIPEC на неї. Таким чином, на підставі двох незалежних інструментів оцінки якості життя (SF36 і EORTC QLQ-C30/OV28) можна зробити висновок, що застосування HIPEC у складі циторедуктивного лікування не асоціюється з тривалим клінічно значущим погіршенням якості життя, а його потенційний негативний вплив обмежується раннім післяопераційним періодом. Зауважень до розділу немає.

У розділі «Аналіз та узагальнення отриманих результатів дослідження» автор інтегрує отримані дані, проводить їх зіставлення з сучасними науковими публікаціями та формує власні науково обґрунтовані підходи до диференційованого використання циторедуктивних хірургічних втручань, системної та регіональної поліхіміотерапії у складі комбінованої терапії лікування хворих на рак яєчника. Отже, власні результати загалом узгоджуються з сучасним станом проблеми – HIPEC є перспективним локорегіонарним компонентом комбінованого лікування раку яєчника, але його користь є найбільш виправданою за чітких протоколів, правильного відбору та в межах дослідницьких або високоспеціалізованих онкологічних центрів. На цьому тлі отриманий у роботі результат покращення загальної виживаності у сценарії HIPEC при вторинній циторедуктивній операції, підкріплений змінами

ERCC1/MLH-1, може розглядатися як обґрунтування для подальших проспективних досліджень у популяції рецидивного раку яєчника з перитонеальною дисемінацією пухлини. Зауважень до даного розділу немає.

Висновки підсумовують основні досягнення роботи, відповідають поставленим завданням і відображають отриману наукову новизну та її практичне значення. Зауважень до висновків немає.

Список літератури охоплює 131 джерело, переважно латиною, що свідчить про широке використання міжнародних даних та відповідність тематики сучасному рівню наукових досліджень. У додатках наведено перелік публікацій здобувача, матеріали апробації результатів дослідження.

Недоліки дисертаційної роботи щодо змісту та оформлення. Запитання до здобувача

Загалом дисертація написана на відповідному науковому рівні. Зауваження написані за ходом рецензії. Зустрічаються окремі стилістичні помилки, які не впливають на зміст роботи та її цінність.

При рецензуванні роботи виникли наступні запитання:

1. Яка ефективність вторинних циторедуктивних операцій у досліджуваних пацієнток з платинорезистентним рецидивом раку яєчника?
2. Яка ефективність НІРЕС у пацієнток на low grade рак яєчника III-IV стадії? Чи призначали підтримуючу терапію летрозолом?
3. Чи проводили пацієнткам НІРЕС після циторедуктивної операції з резекцією кишки? Якщо так, то чи були неспроможності анастомозу в цих пацієнтів вищі, ніж без застосування НІРЕС?

Дані щодо порушень академічної доброчесності

Під час проведення перевірки дисертаційної роботи на наявність можливих порушень академічної доброчесності не встановлено жодних ознак плагіату, самоплагіату, фабрикації чи фальсифікації даних. За результатами аналізу рівень оригінальності станом на 6.04.2026 р. становить 93,19 %. Дисертація та наукові праці здобувачки, опубліковані за її результатами, не містять недоброчесних запозичень.

Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна 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 для здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» галузі знань 22 «Охорона здоров'я», є завершеною та самостійно виконаною науковою працею. У ній автор вирішує актуальне завдання онкології – покращення результатів лікування хворих на розповсюджений черевною порожниною рецидивний рак яєчника шляхом диференційованого використання циторедуктивних хірургічних втручань, системної та регіональної поліхіміотерапії у складі комбінованої терапії.

Робота виконана на сучасному методологічному рівні й за актуальністю тематики, обсягом та якістю проведених досліджень, науковою новизною, обґрунтованістю висновків, а також науково-практичною й теоретичною значущістю відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 № 44, Постанови Кабінету Міністрів України від 19.05.2023 № 502 та положенням щодо оформлення дисертацій, затвердженим наказом МОН України від 12.01.2017 № 40. Автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії у галузі 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

ОПОНЕНТ:

завідувач кафедри онкології

Івано-Франківського національного

медичного університету

доктор медичних наук,

професор

Анна КРИЖАНІВСЬКА

