

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача кафедри онкології та радіології державного некомерційного товариства «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» Міністерства охорони здоров'я України, доктора медичних наук, професора **ВОЛОДЬКО НАТАЛІЇ АНТОНІВНИ**, 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 яєчників є однією з ключових причин смертності від злоякісних новоутворень жіночої репродуктивної системи та посідає друге місце серед основних причин летальності в онкогінекології. Це зберігається попри суттєві досягнення сучасної діагностики, хірургічного лікування і системної протипухлинної терапії. Біологічні особливості пухлини, висока гетерогенність та різноманітний гістогенез епітеліальних пухлин яєчника є важливими чинниками, які ускладнюють розроблення ефективних лікувальних стратегій.

Детальне вивчення морфологічних і молекулярних властивостей різних типів раку яєчника поглиблює розуміння пухлинної неоднорідності та відкриває можливості для подальшого розвитку персоналізованої терапії. Водночас формування резистентності до препаратів платини є складним багатокomпонентним процесом, що включає зменшення внутрішньоклітинної

концентрації препарату, активацію систем детоксикації, посилення механізмів репарації ДНК, пригнічення апоптозу та інші зміни пухлинної клітини.

Кількість валідних маркерів, придатних для практичного клінічного використання та здатних відображати активність цих механізмів, на сьогодні залишається недостатньою. Тому метою дисертаційного дослідження стало покращення результатів комбінованого лікування хворих на рак яєчників шляхом диференційного застосування циторедуктивної хірургії, системної хіміотерапії та регіональної хіміотерапії.

Таким чином, пошук раціональної терапевтичної тактики при поширеному раку яєчника є важливою проблемою сучасної онкології. Це робить дослідження нових методик інтраперитонеальної хіміотерапії та оптимізацію хірургічного підходу при цій патології актуальними як для України, так і для міжнародної онкологічної практики.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

За темою дисертаційної роботи опубліковано 4 наукові статті, зокрема 3 статті 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 конференцій.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної теми 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.

Наукова новизна отриманих результатів досліджень

Уперше в Україні виконано дослідження імуногістохімічних характеристик пухлинного матеріалу, отриманого після проведення НІРЕС, у порівнянні з матеріалами, отриманими до процедури. У роботі проаналізовано

інтраопераційні характеристики, частоту і структуру післяопераційних ускладнень, а також вплив НІРЕС на якість життя хворих на епітеліальний рак яєчників.

Згідно з отриманими даними, проведення НІРЕС статистично достовірно не впливає на окремі клінічні результати лікування. Разом з тим результати свідчать про короткочасне погіршення якості життя у ранньому післяопераційному періоді у пацієток, яким виконували НІРЕС; у пізньому післяопераційному періоді та на наступних етапах лікування такий ефект не зберігався.

Вперше проведено оцінку онкологічних результатів у хворих на рецидивний рак яєчників після повного вторинного циторедуктивного втручання з НІРЕС у порівнянні з пацієтками, яким виконували лише повну вторинну циторедукцію і пацієнтами, які проходили процедуру НІРЕС під час первинної циторедукції в анамнезі. Встановлене покращення показників одно- та трирічної загальної виживаності свідчать на користь застосування НІРЕС у поєднанні з вторинною циторедукцією у пацієток із рецидивним раком яєчників.

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

Дисертаційне дослідження проведене відповідно до сучасних вимог доказової медицини. Отримані результати є методологічно обґрунтованими, репрезентативними та підтверджені використанням інформативних клінічних, лабораторних і статистичних методів. Сформульовані наукові положення, висновки та практичні рекомендації спираються на достатній обсяг клінічного матеріалу, відповідають меті й завданням дослідження та мають належну наукову і прикладну цінність.

Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Дисертаційна робота виконана на професійному рівні з дотриманням основних вимог до клінічних наукових досліджень. Автор продемонстрував здатність застосовувати сучасні діагностичні методики, виконувати повноцінний статистичний аналіз і здійснювати об'єктивне трактування отриманих результатів.

Тему дисертаційної роботи, її мету, завдання та план дослідження дисертант визначив спільно з науковим керівником. Автором самостійно проведено аналіз вітчизняних і зарубіжних джерел літератури за темою дисертації, виконано інформаційно-патентний пошук і розроблено дизайн дослідження. Здобувач виконав дослідницьку частину роботи, зокрема здійснював лікування та спостереження за 140 пацієнтками з раком яєчника III–IV стадії.

Дисертант самостійно опрацював і узагальнив отримані результати, провів статистичну обробку даних, підготував розділи дисертації, сформулював висновки та основні положення дослідження. У процесі підготовки наукових праць, написаних у співавторстві, здобувач здійснював набір клінічного матеріалу, аналіз даних, статистичне опрацювання результатів та оформлення статей.

Теоретичне та практичне значення результатів дослідження

У роботі апробовано та впроваджено в лікувальний процес методику НІРЕС у хворих на первинний і рецидивний рак яєчника. Доведено безпечність її застосування та позитивний вплив на онкологічні результати за відсутності тривалого погіршення якості життя порівняно зі стандартними методами комбінованого лікування раку яєчників. Запровадження запропонованих лікувально-діагностичних підходів у пацієнток з епітеліальним раком яєчників може сприяти покращенню 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 результати використовуються у навчальному процесі студентів медичних інститутів, лікарів-інтернів, а також 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 становить основна частина дослідження. Робота має чітку структуру і включає анотації двома мовами, вступ, розгорнутий огляд літератури, опис матеріалів і методів, розділ результатів власних досліджень, аналітичний розділ з узагальненням отриманих даних, висновки, практичні рекомендації та додатки.

У вступі дисертант розкриває актуальність теми, визначає її наукову новизну та практичну значущість, чітко формулює мету дослідження і 5 конкретизованих завдань. Об'єкт і предмет дослідження обрано коректно, а перелік використаних методів відповідає змісту наукової роботи. Також наведено стислу характеристику отриманих результатів, визначено особистий внесок автора та подано інформацію про апробацію основних положень дисертації і їх відображення у публікаціях. Зауважень до розділу немає.

Розділ, присвячений аналізу літератури, формує систематизоване уявлення про сучасний стан проблеми раку яєчника: епідеміологію, патогенез, особливості перебігу, діагностику пухлин яєчника та їх морфологічних підтипів, сучасні методи дослідження з оцінкою їх чутливості й специфічності, а також сучасні підходи до комбінованої терапії. Проведений огляд підтверджує доцільність вивчення молекулярно-генетичних маркерів чутливості до препаратів платини у пацієнок з раком яєчника, особливо при застосуванні

НІРЕС, ефективність якого залишається дискусійною. Актуальним також є створення моделей прогнозування перебігу раку яєчника та ризику рецидивування. Зауважень до розділу немає.

Другий розділ «Матеріали та методи дослідження» містить детальний опис ретроспективного когортного клінічного дослідження, характеристику обстежених пацієнток, а також виклад застосованих клінічних, лабораторних, інструментальних і статистичних методик. Загалом у дослідження включено 140 пацієнток з раком яєчника III–IV стадії, які проходили лікування у 2013–2024 роках і були розподілені на 3 групи. У розділі наведено розгорнуту клінічну характеристику пацієнток та докладно описано методику виконання НІРЕС.

Зауваження: у роботі не акцентована увага на критеріях, за якими пацієнтам груп II та III в ретроспективному дослідженні призначалася процедура НІРЕС.

Третій розділ присвячено результатам лікування хворих на рецидивний рак яєчника. Автор навів лабораторне обґрунтування потенційного впливу НІРЕС на чутливість клітин епітеліального раку яєчників до платиновмісної хіміотерапії. У розділі охарактеризовано клінічні та онкологічні результати лікування хворих у групах НІРЕС при первинній циторедуктивній операції та НІРЕС при вторинній циторедуктивній операції. Отриманий профіль загальної виживаності підтримує висновок, що використання НІРЕС при лікуванні рецидиву раку яєчника під час вторинної циторедукції асоціюється з кращою загальною виживаністю, тоді як НІРЕС при первинній циторедукції у цій когорті не демонструє переваги.

Також у цьому розділі оцінено якість життя хворих на рецидивний рак яєчників та досліджено вплив НІРЕС на відповідні показники. На підставі двох незалежних інструментів оцінки якості життя — SF-36 та EORTC QLQ-C30/OV28 — можна зробити висновок, що застосування НІРЕС у складі циторедуктивного лікування не супроводжується 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, зіставляє їх із сучасними науковими публікаціями та формує власні науково обґрунтовані підходи до диференційованого використання циторедуктивних операцій, системної та регіональної поліхіміотерапії у складі комбінованого лікування хворих на рак яєчника. Власні результати загалом узгоджуються із сучасним розумінням проблеми: НІРЕС є перспективним локорегіонарним компонентом комбінованого лікування раку яєчника, однак його користь найбільш обґрунтована за умов чітких протоколів, належного відбору пацієток і виконання у дослідницьких або високоспеціалізованих онкологічних центрах. На цьому тлі результат покращення загальної виживаності у сценарії НІРЕС при вторинній циторедукції, доповнений змінами ERCC1/MLH-1, може бути підставою для подальших проспективних досліджень у популяції пацієток з рецидивним раком яєчника і перитонеальною дисемінацією. Зауважень до розділу немає.

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

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

Недоліки дисертаційної роботи щодо змісту та оформлення.

Запитання до здобувача

Загалом дисертаційна робота написана на належному науковому рівні. Окремі зауваження наведено в процесі рецензування відповідних розділів. У

тексті трапляються поодинокі стилістичні неточності, однак вони не знижують змістової цінності роботи та не впливають на достовірність її результатів.

Під час рецензування дисертації виникли такі запитання:

1. З чим може бути пов'язана відсутність значущого впливу на безрецидивну виживаність пацієнок після процедури НІРЕС з повною вторинною циторедукцією, попри доведений у дисертаційному дослідженні вплив на загальну виживаність?
2. Чи застосовувалися у залучених до дослідження пацієнок терапія інгібіторами PARP?
3. Оскільки в роботі підкреслюється відсутність уніфікованого консенсусу щодо режимів НІРЕС, які саме параметри протоколу (температура/час/препарати/методика “закритий/відкритий” живіт, об'єм перфузату) ви вважаєте критичними для відтворення результатів?

Дані щодо порушень академічної доброчесності

Під час перевірки дисертаційної роботи на наявність можливих порушень академічної доброчесності не виявлено ознак плагіату, самоплагіату, фабрикації або фальсифікації даних. Дисертація та наукові праці здобувача, 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 на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» галузі знань 22 «Охорона здоров'я», є завершеною самостійною 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 комбінованого лікування.

Робота виконана на сучасному методологічному рівні. За актуальністю теми, обсягом і якістю проведених досліджень, науковою новизною, обґрунтованістю висновків, а також науково-практичною і теоретичною значущістю вона 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 знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

ОПОНЕНТ:

Завідувач кафедри онкології та радіології
ДНТ «Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького»,
доктор медичних наук, професор



Наталя ВОЛОДЬКО



ЗАСВІДЧУЮ

Учений секретар

Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького

