

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 ФЕРНЕЗА СЕВЕРИНА РОМАНОВИЧА на тему: «Прогнозування чутливості до препаратів платини при гіпертермічному внутрішньочеревному введенні у хворих з ІІС стадією раку яєчників», подану до захисту у разову спеціалізовану вчену раду ДФ 35.600.160 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України, створену відповідно до наказу ректора № 83–з від 26.02.2026 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.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

За темою дисертаційної роботи опубліковано 5 наукових публікацій: 4 статті (1 в іноземному журналі, 3 у фахових наукових виданнях України) і 1 тези у науково-практичній конференції.

Дисертаційна робота проведена у ДНТ «Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького» та є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри онкології та радіології факультету післядипломної освіти цієї установи. «Персоніфікація лікування первинних та рецидивних хворих з раком травного тракту, дихальної, сечостатевої системи і грудних залоз різних вікових категорій на основі клініко-морфологічних та молекулярних факторів прогнозу», державний реєстраційний номер №0122U000167. Тему дисертації було затверджено на засіданні Вченої ради медичного факультету №2 Львівського національного медичного університету імені ім. Данила Галицького (протокол № 11-19 від 20.11.2019).

Наукова новизна отриманих результатів досліджень

Показано, що висока експресія miR-200c асоціюється з кращими показниками виживання, що свідчить про потенційну прогностичну цінність цього маркера для оцінки ефективності лікування.

Виявлено тенденцію до зв'язку між рівнем експресії мікроРНК родини miR-200 та виживаністю пацієнток при застосуванні методики HIPEC. Встановлено клінічну значущість визначення BRCA-статусу пухлини для прогнозування клінічної ефективності HIPEC у пацієнток із раком яєчників. Доведено відсутність статистично значущого зв'язку між рівнями досліджуваних мікроРНК та BRCA1-статусом пухлини.

Оцінено кореляційний зв'язок між експресією мікроРНК родини miR-200 та рівнем TNF у плазмі крові, що розширює уявлення про можливу роль цих показників у механізмах запальної відповіді та прогресії пухлинного процесу.

Зауваження – наукова новизна носить декларативний характер, без цифрових підтверджень положень що виносяться на захист.

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 продемонструвала 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 100 пацієнтками на рак яєчника ІІІС стадії, які проходили лікування із застосуванням хіміотерапії (системної та інтраперитонеальної) препаратами платини.

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

Проведено комплексне вивчення молекулярних маркерів прогнозу при раку яєчника з оцінкою їх клінічного значення для персоналізації лікувальної тактики, зокрема при застосуванні платиновмісної хіміотерапії та НІРЕС. Отримані результати дозволили встановити статистично достовірний зв'язок між підвищеним рівнем експресії miR-200c і тривалішим виживанням пацієнток, що дає підстави розглядати дану мікроРНК як потенційний прогностичний маркер та свідчить про її ймовірну онкосупресивну роль у патогенезі раку яєчника. Таким чином, дослідження не лише виявило нові клінічно значущі асоціації, але й дало змогу критично переоцінити біологічну та прогностичну роль окремих молекулярних показників.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено в практичну діяльність Комунального неприбуткового підприємства Львівської обласної ради «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр».

Оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації

Дисертація оформлена на 233 сторінках машинописного тексту, з яких 126 сторінок займає основна частина дослідження. Робота має чітку структуру: містить анотації двома мовами, вступний розділ, розгорнутий огляд літературних джерел, детальний опис матеріалів і методів, два розділи, що висвітлюють 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

шість 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 – наукова новизна носить декларативний характер, оскільки немає цифрових підтверджень науковим тезам, що виносяться на захист.

Розділ, присвячений аналізу літературних джерел, подає систематизоване бачення сучасного стану проблеми раку яєчника: епідеміологію, виживаність, гістологічні підтипи раку яєчника, патогістологічна та молекулярно-генетична оцінка пухлини, принципи комбінованого лікування пацієнток на рак яєчника, гіпертермічну інтрачеревну хіміоперфузію, формування хіміорезистентності та механізми подолання резистентності пухлини, експресія мікроРНК при раку яєчника. Проведений огляд літератури підтверджує доцільність вивчення позаклітинної мікроРНК як предиктивного і прогностичного маркера до сучасних алгоритмів діагностики пацієнток на рак яєчника.

Зауважень до розділу немає.

Другий розділ, «Матеріали та методи дослідження», містить загальну характеристику та дизайн клінічного дослідження, наведені методи дослідження та лікування, статистичні методи дослідження. Наголошено, що обстеження проведено з дотриманням етичних вимог та отриманням інформованої згоди. Загалом у дослідження включено 100 пацієнток на рак яєчника: 76 проспективно і 24 ретроспективно. В розділі детально описано – виділення та аналіз мікроРНК, визначення рівня TNF у плазмі крові.

Зауваження – на сторінці 53 (за клінічної потреби пацієнткам виконували комп'ютерну томографію), але дане обстеження є стандартом обстеження пацієнтів на рак яєчника.

Третій розділ присвячений аналізу BRCA-статусу, прозапальним цитокінам та клінічним критеріям відбору хворих на рак яєчника для HIPEC. Автор провів вивчення потенційного прогностичного впливу статусу гену BRCA1 у хворих на РЯ при комбінованому лікуванні, та встановив, що наявність соматичних

мутацій гену BRCA1 асоційована з вищою чутливістю до гіпертермічної внутрішньочеревної хіміотерапії та кращим загальним виживанням хворих після проведення повної циторедукції. В розділі проведено оцінку клінічної значимості прозапальних цитокінів для прогнозування чутливості до препаратів платини. Встановлено, що рівень TNF плазми крові не має прогностичного впливу на чутливість РЯ до лікування похідними платини.

Зауважень до розділу немає.

У четвертому розділі наведено результати мікроРНК як молекулярні предиктори карциногенезу, хіміочутливості та перебігу раку яєчника. Вперше було встановлено зв'язки з рівнем miR-200c та тривалістю загального виживання пацієток на рак яєчника після комбінованого лікування. Виявлено, що у групі довгожителів (виживаність понад 8 років) рівень miR-200c був підвищеним, а отже дана мікроРНК може розглядатися як потенційний біомаркер для прогнозування тривалої виживаності пацієток із раком яєчників (понад 8 років).

Зауваження – невідповідність інформації у таблиці 4.1.1 щодо стадії процесу, та інформації у вступі в об'єкті дослідження вказано 100 пацієток на рак яєчника ІІІ стадії.

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 індивідуалізації лікування хворих на рак яєчника.

Зауважень до даного розділу немає.

Висновки підсумовують основні досягнення роботи, відповідають поставленим завданням і відображають отриману наукову новизну та її практичне значення. Практичні рекомендації сформульовані на основі результатів дослідження, пройшли апробацію в лікувальних закладах і можуть застосовуватися в повсякденній медичній практиці.

Зауважень до висновків і практичних рекомендацій немає.

Список літератури охоплює 302 джерела, що свідчить про широке використання даних та відповідність тематики сучасному рівню наукових досліджень.

У додатках наведено перелік публікацій здобувача, матеріали апробації результатів і документи, що підтверджують практичне впровадження отриманих даних.

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. Згідно дизайну дослідження – резистентним до платиновмісної хіміотерапії пацієнткам на рак яєчника проводили НІРЕС. Які були результати?
2. Чи проводили НІРЕС пацієнткам з серозним low-grade раком яєчника?
3. Які критерії були для вибору хіміопрепарату для внутрішньочеревинного введення: цисплатин чи доксорубіцин?

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 13.03.2026 р. становить 95,43 %. Дисертація та наукові праці здобувачки, опубліковані за її результатами, не містять недоброчесних запозичень.

Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Фернези Северина Романовича «Прогнозування чутливості до препаратів платини при гіпертермічному внутрішньочеревному введенні у хворих з ІІС стадією раку яєчників», виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Володько Наталії Антонівни 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 комбінованого лікування хворих на рак яєчника шляхом пошуку предиктивних маркерів чутливості до платиномісних режимів хіміотерапії, застосованих шляхом системного або внутрішньочеревного введення з гіпертермією (HIPEC).

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. Авторка 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

