

## **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 ГРИЦАЙ ІРИНИ РОМАНІВНИ на тему: «Оптимізація комбінованого лікування шляхом дослідження молекулярних підтипів пухлин та механізмів гомологічної рекомбінації у хворих на рак яєчників», подану до захисту у разову спеціалізовану вчену раду ДФ 35.600.153 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.

Гістологічна класифікація раку яєчника включає декілька морфологічно та біологічно відмінних підтипів, серед яких найпоширенішими є серозна карцинома високого ступеня злоякісності, ендометріюїдна карцинома, світлоклітинна карцинома та серозна карцинома низького ступеня злоякісності, муциозна карцинома. Кожен із цих підтипів має унікальні молекулярно-генетичні характеристики, що зумовлює їх біологічну поведінку, чутливість до терапії та прогноз перебігу захворювання. Таким чином, інтеграція

імуногістохімічних та молекулярно-генетичних досліджень у стандартні клінічні алгоритми є ключовим напрямком у вдосконаленні діагностики та лікування злоякісних пухлин яєчників.

### **Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача**

За темою дисертаційної роботи опубліковано 6 наукових праць, з них 3 статей, 3 з яких у журналах, що індексуються в міжнародних науково-метричних базах Scopus (квартиль Q3-Q4); 3 тез у збірниках наукових праць, матеріалах і тезах конференцій.

Дисертаційна робота проведена у Державному неприбутковому підприємстві «Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького» та є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри онкології та радіології факультету післядипломної освіти цієї установи у 2022-2026рр. «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 №12-10 від 25.10.2022 р.). Проведення дисертаційного дослідження було схвалено комісією з питань етики наукових досліджень Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол №11 від 19.12.2022 р., протокол №12 від 15.12.2025 р.).

### **Наукова новизна отриманих результатів досліджень**

На основі проведених імуногістохімічних та молекулярно-генетичних досліджень виявлено порушення генів системи HRR не тільки в серозній високозлоякісній карциномі, а також в ендометріюїдній та світлоклітинній карциномах, що має визначальне значення для планування хірургічного, хіміотерапевтичного лікування та призначення PARP-інгібіторів як підтримуючої терапії.

Співставлення результатів імуногістохімічних досліджень, молекулярного профілювання РЯ з результатами лікування хворих дозволило розробити алгоритм індивідуалізації обстеження та планування комбінованого лікування хворих на РЯ, що підвищить його ефективність та відповідно покращить прогноз даного захворювання.

*Зауваження* – наукова новизна носить декларативний характер, без цифрових підтверджень положень що виносяться на захист. Слово вперше необхідно використовувати про дані в світовому значенні.

### **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 88 пацієнток з РЯ, інтерпретацію імуногістохімічних та молекулярних досліджень.

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**

Науково обґрунтовано необхідність підходу до пацієток на РЯ, тобто, обстеження жінки повинно бути з обов'язковим врахуванням не лише патоморфологічних, але й імуногістохімічних та молекулярно-генетичних маркерів, що є основою для складання персоніфікованого мультимодального комплексу лікування. Розроблені та впроваджені в практичну діяльність рекомендації щодо комбінованого лікування пацієток на рак яєчника з врахуванням патогенних варіантів в пухлинній тканині.

Доведено, що надійним критерієм при призначенні лікування може слугувати імуногістохімічний підтип злоякісної пухлини та наявність мутації при проведенні молекулярно-генетичного дослідження.

Результати дисертаційного дослідження можуть бути використані в практичній діяльності патологоанатомів, онкологів, онкогінекологів та радіологів.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено в практичну діяльність Комунального неприбуткового підприємства Львівської обласної ради «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр» та в навчальному процесі кафедри онкології та радіології факультету післядипломної освіти, Держаного неприбуткового підприємства «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», Комунального неприбуткового підприємства "Хмельницький обласний протипухлинний центр" Хмельницької обласної ради. Результати дисертаційного дослідження можуть бути використані в практичній діяльності патологоанатомів, онкологів, онкогінекологів та радіологів

## **Оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації**

Дисертація оформлена на 188 сторінках машинописного тексту, з яких 117 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.

*Зауваження* – кількість ключових слів повинна бути не більше 15.

У вступі дисертантка 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 авторки та наведено інформацію про апробацію основних положень дисертації та їх відображення у наукових публікаціях.

*Зауваження* – потрібно було коротко описати для чого використовували кожен метод дослідження.

Розділ, присвячений аналізу літературних джерел, подає систематизоване бачення сучасного стану проблеми раку яєчника: епідеміологію, патогенез, особливості перебігу, діагностика пухлин яєчника та його молекулярних підтипів, механізми гомологічної рекомбінації та їх роль у розвитку пухлин, сучасні методи дослідження гомологічної рекомбінації та сучасні підходи до комбінованої терапії раку яєчника. Проведений огляд літератури підтверджує доцільність включення молекулярно-генетичних маркерів, зокрема показників дефіциту гомологічної рекомбінації, до сучасних алгоритмів ведення пацієнток на рак яєчника.

Зауважень до розділу немає.

Другий розділ, «Матеріали та методи дослідження», містить детально викладену структуру клінічного дослідження, включно з критеріями включення та виключення, характеристикою обстежених пацієнтів, а також описом застосованих клінічних, лабораторних, інструментальних та статистичних

методик. Наголошено, що обстеження проведено з дотриманням етичних вимог та отриманням інформованої згоди. Загалом у дослідження включено 88 пацієнок на рак яєчника, які поділено на 2 групи дослідження. В розділі наведено детальну клінічну характеристику пацієнок. Детально описано молекулярно-генетичне дослідження пухлин.

Зауважень до розділу немає.

Третій розділ присвячений діагностиці та особливості морфологічної верифікації у хворих на рак яєчника III-IV стадії. Автор провела аналіз захворюваності на рак яєчника у Львівській області за 2018-2023 роки, а також проаналізовано епідеміологічні особливості морфологічних типів раку яєчника. В розділі проведено оцінку ролі імуногістохімічного дослідження у діагностиці раку яєчника з мікрофотографіями різних типів пухлин. Встановлено, що у 97,3% випадків імуногістохімічне дослідження дозволило чітко підтвердити морфологічний підтип раку яєчника.

Зауважень до розділу немає.

У четвертому розділі наведено результати лікування хворих на рак яєчника III-IV стадії. Наведено клініко-анамнестична оцінка факторів що впливають на прогноз та результати лікування хворих на рак яєчника у досліджуваних групах. Проведено оцінку результатів лікування пацієнтів з різним HRD статусом.

*Зауваження* – у розділі 4.1 є невідповідність (сторінка 99) - неоад'ювантну хіміотерапію проведено у 72,73 % хворих I групи та 68,18 % хворих II групи, і всі пацієнти були прооперовані, а от інтервальну циторедукцію виконано в 70,45% хворих I групи та 65,91 % II групи.

У розділі «Аналіз та узагальнення отриманих результатів дослідження» авторка 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 226 джерел, серед яких 26 представлені кирилицею, що свідчить про широке використання міжнародних даних та відповідність тематики сучасному рівню наукових досліджень.

*Зауваження* – не всі літературні джерела зі списку використаної літератури оформлені згідно ВАНКУВЕРУ.

У додатках наведено перелік публікацій здобувачки, 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. Який метод рандомізації використано при поділі пацієнок на групи?
2. Які були покази до проведення неoad'ювантної хіміотерапії у 72,73 % пацієнок I групи та 68,18 % пацієнок II групи?
3. Яким з досліджуваних пацієнок (61 пацієнтка серозна високозлоякісна карцинома, 15 – ендометріоїдна карцинома та 12 світлоклітинна карцинома) було призначено гормонотерапію? Які були покази до гормонотерапії у цих хворих?

### **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 10.02.2026 р. становить 96 %. Дисертація та наукові праці здобувачки, опубліковані за її результатами, не містять недоброчесних запозичень.

## Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Грицай Ірини Романівни «Оптимізація комбінованого лікування шляхом дослідження молекулярних підтипів пухлин та механізмів гомологічної рекомбінації у хворих на рак 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 авторка вирішує актуальне завдання онкології – підвищення ефективності лікування хворих на рак яєчника шляхом оцінки прогностичного значення генетичних пошкоджень в системі, що забезпечує репарацію ДНК шляхом гомологічної рекомбінації, та їх клініко-прогностичне значення на вибір індивідуальної тактики лікування.

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

