

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри анатомії людини ім. М.Г. Туркевича ЗВО Буковинський державний медичний університет Кривецького Віктора Васильовича на дисертаційну роботу Рябенко Тетяни Василівни на тему «Морфологічні аспекти репаративного остеогенезу за умов використання протипухлинної хіміотерапії», яку подано до захисту в спеціалізовану вчену раду Сумського державного університету, що утворена згідно наказу ректора Сумського державного університету, для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина».

1. Актуальність теми дисертації.

Проблема репаративного остеогенезу у онкологічних пацієнтів є актуальною в наш час. Відомо, що розвиток раку в організмі призводить до порушень кісткового метаболізму у вигляді остеопорозу, метастатичного ураження кісток та виникнення патологічних переломів. Досліджено, що у 9–29% пацієнтів, що страждають від кісткових метастазів, розвиваються патологічні переломи, які найчастіше виникають у довгих кістках скелету та в хребті. Переломи кісток спричиняють зниження якості життя, впливають на прогноз лікування раку через погіршення загального стану хворого та відтермінування або припинення лікування онкологічного захворювання.

Ще до початку лікування онкологічні хворі мають підвищений ризик розвитку остеопорозу. Втрата кісткової маси у пацієнтів на рак відображає як наслідки самого онкологічного захворювання, так і скелетну відповідь на терапію, яка використовується для його лікування. Протипухлинна хіміотерапія є одним із основних методів лікування раку. Оскільки протипухлинні хіміопрепарати призначаються курсами, на тривалий проміжок часу, то загосення переломів кісток у онкологічних хворих дуже часто може відбуватися на тлі їх застосування.

Проте авторка встановила відсутність у науковій літературі досліджень щодо впливу протипухлинних хіміопрепаратів на репаративний остеогенез. Тому саме встановленню морфологічних особливостей репаративного остеогенезу в умовах застосування протипухлинної хіміотерапії вона присвятила своє дослідження.

2. Зв'язок роботи з державними чи галузевими науковими програмами, планами, темами.

Дисертація виконана відповідно до плану наукових досліджень Сумського державного університету МОН України і є складовою частиною науково–дослідної теми кафедри морфології «Морфофункціональні аспекти порушення гомеостазу організму» (номер державної реєстрації 0118U006611).

3. Новизна представлених теоретичних та та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень.

За результатами проведених досліджень автором були встановлені та порівняні гістоморфометричні, імуногістохімічні, електронно-мікроскопічні, спектроскопічні, денситометричні, біомеханічні показники загоєння експериментального дефекту діафіза стегнової кістки залежно від дії на організм протипухлинних хіміопрепаратів – доксорубіцину, метотрексату та 5-фторурацилу.

Уперше встановлено, що в умовах впливу на організм протипухлинних хіміопрепаратів відмічається сповільнення диференціювання клітинних елементів кісткового регенерату, затримка формування, реорганізації та ремоделювання його тканиноспецифічних структур. Найбільш виражений негативний ефект у цьому напрямку виявляє доксорубіцин та метотрексат, менш виражений – 5-фторурацил.

Уперше доведено, що дія на організм доксорубіцину, метотрексату і 5-фторурацилу майже однаково впливає на підвищення експресії клітинними елементами регенерату катепсину К і зниження експресії остеопонтину.

Експериментально встановлено, що уведені в організм протипухлинні препарати доксорубіцин, метотрексат та 5-фторурацил призводять до зниження

кількості кальцію і фосфору, оптичної щільності й твердості кісткової тканини регенерату, а також зменшення межі міцності на стиск діафіза травмованої стегнової кістки. При цьому, найбільших змін перелічені показники зазнали за дії на організм доксорубіцину, а найменших – за умов впливу метотрексату і 5-фторурацилу.

4. Практичне значення отриманих результатів.

Проведене експериментальне дослідження дало можливість установити та порівняти вплив протипухлинних хіміопрепаратів доксорубіцину, метотрексату та 5-фторурацилу на репаративний остеогенез в експериментальному дефекті діафіза стегнової кістки. Встановлені нові факти є морфологічною основою для прогнозування морфологічних змін динаміки загоєння дефекту діафіза довгої кістки скелета за умов дії на організм протипухлинних хіміопрепаратів.

Результати експериментальних досліджень впроваджені у навчальний процес морфологічних кафедр провідних ЗВО України: кафедри анатомії людини Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського; кафедри анатомії людини імені М.Г. Туркевича Буковинського державного медичного університету; кафедри нормальної анатомії людини Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького; кафедри анатомії людини Волинського національного університету імені Лесі Українки; кафедри патологічної анатомії Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету.

5. Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Назва роботи відповідає змісту. Автором сформульована загальна мета дослідження, конкретизовані завдання для її досягнення, розроблений чіткий алгоритм виконання роботи.

Наукові положення, висновки та рекомендації, які сформульовані у представленій дисертації, отримані внаслідок дослідження автором

морфологічної будови кісткового регенерату стегнових кісток за умов впливу протипухлинних хіміопрепаратів.

Обсяг проведених досліджень, вибір матеріалу та методів із комплексним підходом стосовно дизайну дослідження є достатніми та адекватними. Дано комплексну оцінку отриманим, взаємодоповнюючим результатам. Дисертаційна робота проілюстрована достатньою кількістю якісних рисунків та таблиць. Сформульовані у дисертації роботі наукові положення і рекомендації – обґрунтовані, оскільки ґрунтуються на достатній кількості матеріалу. Висновки висвітлюють результати виконання поставлених завдань та досягнення мети наукового дослідження.

Достовірність положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації сумнівів не викликає. Це обумовлено, з одного боку, достатньою кількістю матеріалу дослідження, використання цілого комплексу сучасних методів досліджень, які застосовані автором, а з іншого боку – достатнім рівнем статистичного опрацювання отриманих результатів.

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

Рябенко Т.В. показала високий рівень наукового підходу до поставлених задач, уміння відокремлювати, планувати та вирішувати наукові задачі. Дисертантом вдало опановано методику проведення морфологічних експериментів на дослідних тваринах, а саме встановлення морфологічних змін репаративного остеогенезу довгих трубчастих кісток за умов впливу на організм протипухлинних хіміопрепаратів та сучасні і класичні методи досліджень: гістоморфометрія, імуногістохімічне дослідження, растрова електронна мікроскопія з рентгенівською енергодисперсійною спектроскопією, комп'ютерна томографія, біомеханічний метод, статичне мікроіндентування.

Враховуючи вищенаведене вважаю, що поставлені наукові завдання виконані на високому методологічному рівні, а дисертант є самостійним

науковцем, яка оволоділа необхідними для рівня доктора філософії компетентностями.

7. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях, персональний внесок здобувача.

За матеріалами дисертації опубліковано 8 наукових статей, із них 6 статей в наукових виданнях, включених до переліку наукових фахових видань України з присвоєнням категорії «Б». 2 статті опубліковані у закордонних наукових виданнях, який реферується наукометричною базою Scopus і віднесено до четвертого квартилу (Q 4) відповідно до класифікації SCImago Journal and Country Rank. Опубліковані роботи цілком віддзеркалюють зміст дисертації та відповідають її висновкам. Структура всіх статей, опублікованих за темою дисертації, містить вступ, аналіз останніх публікацій за темою дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів і висновки за даного дослідження. Таким чином, сукупність усіх публікацій дисертаційної роботи відповідає вимогам Наказу МОН «Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук» від 23.09.2019 р. № 1220.

8. Апробація одержаних результатів.

Основні результати дисертації представлені та обговорені на VII Конгресі наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України (м. Одеса 2–4 жовтня, 2019 р.), на міжнародній науково-практичній конференції студентів, аспірантів та молодих наук «Biomedical perspectives II» (м. Суми, 20–22 жовтня 2020 р.), на міжнародній науково-практичній конференції студентів, аспірантів та молодих наук «Biomedical perspectives III» (м. Суми, 26–28 жовтня 2021 р.), на підсумковій LXIV науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 11 червня 2021 р.), VI міжнародній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Проблеми, досягнення та перспективи розвитку медико-біологічних і спортивних наук» (м. Миколаїв, 29 жовтня 2021 р.), II міжнародній науковій конференції «Здобутки та досягнення прикладних та

фундаментальних наук XXI століття» (м. Рівне, 5 листопада 2021 р.). В матеріалах з'їздів і конференцій опубліковано 5 тез.

9. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертація викладена на 201 сторінках, з яких основний текст займає 155 сторінок (6,4 авторських аркуша), з яких 32 сторінки літературний огляд (20,7 %), 1 сторінка повністю зайнята рисунками, 28 сторінок – список використаних джерел, 18 сторінок – додатки. Дисертація складається з анотації, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, розділу результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, списку використаних джерел і додатків. Дисертація ілюстрована 3 таблицями, 74 рисунками (59–електронограми, фотознімки гістологічних та імуногістохімічних препаратів, 2 рисунки в розділі «Матеріали та методи дослідження», 13 рисунків в розділі «Аналіз та узагальнення результатів власних досліджень»).

У вступі дисертант обґрунтовує актуальність обраної теми, її зв'язок з науковими темами кафедри та університету, визначає мету і задачі дослідження, наукову новизну і практичне значення отриманих результатів, приводить матеріали публікацій та апробацій наукових положень дисертацій.

Розділ «Огляд літератури» викладено на 32 сторінках, що складає 20,7 % основного тексту дисертації. В підрозділах літературного огляду автор приводить відомості про сучасні аспекти репаративної регенерації кісток, зміни кісткового метаболізму у онкологічних пацієнтів та вплив протипухлинних хіміопрепаратів на кістковий метаболізм.

В розділі «Матеріал і методи дослідження», який займає 9 сторінок, представлені схема та дизайн експерименту, описані тварини, що були використані в експерименті, та методи дослідження. Кількість об'єктів та їх розподіл на групи є достатньою. В роботі були використані сучасні комплексні методи морфологічних досліджень. Достовірність одержаних автором результатів не викликає сумнівів, що підтверджується застосуванням статистичного пакету програм SPSS (версія 17.0, США) з використанням

критерію Колмогорова-Смірнова для визначення на нормальність розподілу отриманих величин. Для оцінки відмінностей між незалежними вибірками використовували t-тест Стьюдента.

У третьому розділі «Результати власних досліджень» представлені результати впливу протипухлинних хіміопрепаратів на репаративний остеогенез травмованих довгих трубчастих кісток скелету щурів молодого віку, вміст рівня макроелементів (Ca, P) досліджуваних кісток, активність експресії катепсину К та остеопонтину клітинними елементами кісткового регенерату та зміни механічних властивостей досліджуваних кісток.

Розділ складається з 4 підрозділів. Перший підрозділ 3.1. присвячений морфологічній характеристиці репаративної регенерації діяфіза стегнових кісток щурів контрольної групи. Другий підрозділ 3.2. присвячений морфологічній характеристиці репаративної регенерації діяфіза стегнових кісток щурів в умовах впливу доксорубіцину. Третій підрозділ 3.3. висвітлює морфологічну характеристика репаративної регенерації діяфіза стегнових кісток щурів за умов впливу 5-фторурацилу. Четвертий підрозділ 3.4. показує морфологічну характеристику репаративної регенерації діяфіза стегнових кісток щурів за умов впливу метотрексату. У всіх підрозділах показаний репаративний остеогенез з 15 по 60 добу експерименту.

В розділі «Аналіз та узагальнення результатів власних досліджень» на 24 сторінках автор проводить аналіз отриманих результатів, порівнюючи їх вплив на репаративний остеогенез між собою та з даними літератури, а також обговорює їх. Розділ ілюстрований 13 інформативними діаграмами.

Робота закінчується 5 висновками, які витікають із завдань. Вступна частина висновків містить формування розв'язання наукового завдання. Список використаних джерел містить 252 найменувань (56 – кирилицею, 196 – латиницею).

10. Оцінка мови та стилю дисертації. Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності.

Матеріали дисертації викладено українською мовою, послідовно за формально-логічною структурою з дотриманням наукового стилю написання. Матеріали ілюстровані рисунками й таблицями.

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації (Протокол перевірки роботи на плагіат системою Strike Plagiatism. Sumy State University від 12.05.2022р.). Оригінальність тексту дисертації становить 90 %.

Запозичення, виявлені у роботі, оформлені коректно, і не мають ознак плагіату. Подані до захисту наукові досягнення є власним напрацюванням аспірантки Рябенко Тетяни Василівни.

11. Рекомендації щодо використання результатів дисертації в практиці.

Основні положення дисертації Рябенко Т.В. можуть бути впроваджені у практичну роботу травматологічних та онкологічних відділень районних, міських та обласних лікувально-профілактичних закладів України та у навчальний процес морфологічних кафедр медичних ЗВО України.

12. Відповідність дисертації спеціальності та профілю спецради.

Дисертація Рябенко Тетяни Василівни за змістом завдань та методів дослідження, отриманими результатами, практичною та теоретичною значимістю відповідає профілю разової спеціалізованої вченої ради створеної у Сумському державному університеті МОН України.

13. Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення.

Принципових недоліків які стосуються структури, змісту, обсягу, оформлення науково-теоретичного та практичного значення дисертації Рябенко Тетяни Василівни немає, проте є окремі зауваження:

1. У тексті дисертації є окремі друкарські помилки і стилістичні неточності.

2. Є помилки при оформленні джерел літератури.

Всі джерела оформлені за Ванкувер стилем, а окремі джерела (список літератури 111 стор. 167, та список публікацій за темою здобувача стор. 194) ні.

3. Замість забарвлення гематоксилін-еозином (рис. 3.9., рис.3.11, рис. 3.15) слід вживати забарвлення гематоксилін і еозином.

Крім того, хотілося б почути від дисертанта відповіді на запитання, що виникли під час рецензування:

1. Які показники у проведеному Вами дослідженні свідчать про сповільнення процесів репаративної регенерації на фоні протипухлинної хіміотерапії?

2. На підставі результатів комп'ютерно-томографічних досліджень встановлена пряма залежність міцності кісткової тканини від ступеня її щільності. Чи можна вважати визначення комп'ютерно-томографічної щільності кістки альтернативою до показників межі міцності кістки (міцність на стискання)?

3. Чи дозволило застосування КТ кількісно оцінити стан репаративного процесу у тварин контрольної та експериментальної груп?

Перелічені у процесі рецензування роботи недоліки не носять принципового характеру і не впливають на достовірність основних результатів, висновків, рекомендацій і ніскільки не зменшують оригінальності, масштабності і значимості дослідження, поданого на обговорення спеціалізованої Вченої ради.

14. Висновок про відповідність дисертаційного дослідження вимогам, представленим на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Дисертація Рябенко Тетяни Василівни «Морфологічні аспекти репаративного остеогенезу за умов використання протипухлинної хіміотерапії», виконана в Сумському державному університеті, є завершеною

науково-дослідною роботу, яка містить нове вирішення актуальної задачі сучасної морфології, а саме встановлення морфологічних змін репаративної регенерації довгої кістки скелета за умов дії на організм протипухлинних хіміопрепаратів.

Дисертаційна робота Рябенко Тетяни Василівни за актуальністю, новизною отриманих результатів дослідження та їх практичним та теоретичним значенням, рівнем методичного вирішення поставлених завдань повністю відповідає вимогам наказу МОН України №40 від 12.01.2017р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертації», Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії Постанова Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022р. №44, а її авторка Рябенко Тетяна Василівна заслуговує присвоєння ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина».

Офіційний опонент:

завідувач кафедри анатомії людини

імені М. Г. Туркевича

Буковинського державного медичного

університету МОЗ України,

доктор медичних наук, професор

В.В. Кривецький



Тетяна Леонівна