

РЕЦЕНЗІЯ

кандидата медичних наук, завідувача кафедри онкології та радіології ННМІ Сумського державного університету, доцента **Винниченка Ігоря Олександровича** на дисертаційну роботу здобувачки ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Рябенко Тетяни Василівни на тему:

«Морфологічні аспекти репаративного остеогенезу за умов використання протипухлинної хіміотерапії»

1. Актуальність теми дисертації.

Згідно з даними ВООЗ, патологія кісткової системи займає третє місце серед таких основних медико-соціальних проблем сучасності, як серцево-судинні захворювання та цукровий діабет і є причиною смертності та інвалідизації населення. Слід зазначити, що переломи кісток є розповсюдженим ураженням кісткової системи у пацієнтів із злоякісними новоутвореннями. Втрата кісткової маси у пацієнтів на рак відображає як наслідки самого онкологічного захворювання через розвиток остеопорозу та метастатичного ураження кісток, так і скелетну відповідь на терапію, яка призначається для його лікування.

Протипухлинна хіміотерапія є одним із основних методів лікування раку. Оскільки протипухлинні хіміопрепарати мають тривалий термін призначення, то загоєння переломів кісток у онкологічних хворих може відбуватися на тлі їх застосування.

Авторка встановила наявність у науковій літературі великої кількості досліджень щодо впливу протипухлинних хіміопрепаратів на процеси фізіологічної регенерації кісток, проте відсутні дані щодо особливостей репаративної регенерації.

Беручи до уваги велику частоту переломів кісток у пацієнтів із злоякісними новоутвореннями, тривалість протипухлинної хіміотерапії, необхідність продовження багатокomпонентного лікування раку, що визначає прогноз основного захворювання, економічні витрати на лікування пацієнтів, дана проблема є актуальною та потребує подальшого вивчення і невідкладного вирішення.

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. Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Наукові положення, висновки та рекомендації, які сформульовані у представленій дисертації, отримані внаслідок дослідження автором морфологічної будови кісткового регенерату, розташованого в середині діяфізу стегнових кісток, а також дослідження експресії катепсину К та остеопонтину клітинними елементами діяфізу стегнової кістки, їх міцності та мікротвердості, макроелементного складу у щурів зрілого віку за умов впливу протипухлинних хіміопрепаратів. Усім тваринам створювали дірчастий дефект діаметром 2 мм в середині діяфізу стегнової кістки без порушення кістковомозкового каналу. Тварини були поділені на контрольну (n=24, без введення протипухлинних препаратів), а також три експериментальні (I, II, III, n=72) групи, яким після нанесення травми та на кожну 21-у добу на протязі експерименту (триразово) вводили внутрішньоочеревинно відповідний протипухлинний хіміопрепарат: I-й групі – доксорубіцин (60 мг/м²), II – 5-фторурацил (600 мг/м²), III – метотрексат (40 мг/м²). Дослідження травмованих кісток проводилось на 15-ту, 30-ту, 45-ту, 60-ту добу загоєння дефекту. Виконувалась комп'ютерна томографія, растрова електронна мікроскопія з рентгенівською енергодисперсійною спектроскопією, гістоморфометричне, імуногістохімічне, біомеханічне дослідження. Статистичний аналіз отриманих даних авторка проводила за допомогою пакету програм SPSS (версія 17.0, США). Для оцінки відмінностей між незалежними вибірками використано t-тест Стьюдента.

Дисертація викладена українською мовою на 201 сторінках. Основний текст роботи 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, 9 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 з розділу

«Матеріали та методи дослідження», 13 рисунків з розділу «Аналіз та узагальнення результатів власних досліджень»).

У вступі дисертантка 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 авторка приводить відомості про сучасні аспекти репаративної регенерації кісток, зміни кісткового метаболізму у онкологічних пацієнтів та вплив протипухлинних хіміопрепаратів на кістковий метаболізм.

Розділ «Матеріал і методи дослідження» займає 9 сторінок. У ньому представлені схема та дизайн експерименту, дана характеристика тварин, 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 методу пакету програм SPSS (версія 17.0, США).

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.

В розділі «Аналіз та узагальнення результатів власних досліджень» авторка проводить аналіз отриманих результатів, порівнюючи їх вплив на репаративний остеогенез між собою та з даними літератури, а також робить критичний аналіз отриманих результатів.

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).

4. Достовірність положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Наукові положення, висновки та рекомендації, сформульовані у

дисертації є обґрунтованими, оскільки базуються на аналізі одержаних результатів з використанням достатнього за обсягом матеріалів дослідження, застосуванні комплексу сучасних методів досліджень та високому рівні статистичного опрацювання отриманих результатів.

5. Наукова новизна результатів дослідження. На білих лабораторних щурах сучасними методами 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, які найчастіше використовують для лікування онкологічних пацієнтів з кістковими ускладненнями.

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 виявляють 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.

6. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях, персональний внесок здобувача. За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових праць, із них 6 статей у наукових фахових журналах, рекомендованих МОН України, 2 статті в іноземних виданнях, які реферуються наукометричною базою Scopus і віднесені до четвертого квартилу (Q 4), та 5 тез у збірниках матеріалів конференцій. Опубліковані роботи віддзеркалюють зміст дисертації та відповідають її висновкам. 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.

7. 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.

8. Практичне значення отриманих результатів. Проведене експериментальне дослідження дало можливість установити та порівняти вплив протипухлинних хіміопрепаратів доксорубіцину, метотрексату та 5-фторурацилу на морфологічні, морфометричні, імуногістохімічні, спектроскопічні, денситометричні і механічні показники репаративного остеогенезу в експериментальному дефекті діяфіза стегнової кістки. Встановлені нові факти є морфологічною основою для прогнозування морфологічних змін динаміки загоєння дефекту діяфіза довгої кістки скелета за умов дії на організм протипухлинних хіміопрепаратів.

Результати експериментальних досліджень впроваджені у навчальний процес кафедр морфології 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.

9. 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. Дисертаційна робота ілюстрована 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 StrikePlagiatism. Sumy State University від 12.05.2022р.). Запозичення, виявлені у роботі, оформлені коректно, і не мають ознак плагіату. Подані до захисту наукові досягнення є власним напрацюванням аспірантки Рябенко Тетяни Василівни.

10. Відповідність фаху. Дисертаційна робота за змістом завдань та методів дослідження, отриманими результатами, практичною та теоретичною значимістю відповідає спеціальності 222 «Медицина».

11. Недоліки дисертації щодо їх 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. В огляді літератури наведено багато інформації стосовно безпосередньої дії протипухлинних хіміопрепаратів на кістковий мозок, проте слід зазначити вплив хімотерапії на інші ланки фізіологічної регенерації (остеогенні клітини).

2. Термін «онкоклетини» стосується як доброякісних, так і злоякісних новоутворень, тому його потрібно конкретизувати.

3. Слід вказати питому вагу щурів, які були виведені із експерименту внаслідок токсичного впливу протипухлинних хіміопрепаратів.

4. Бажано б було у модель експерименту додати дослідження впливу біфосфонатів на тлі застосування протипухлинних хіміопрепаратів.

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

Після ознайомлення з дисертаційною роботою виникли наступні запитання, на які хотілося б отримати відповідь:

1. Чому для дослідження ви обрали саме діафіз стегнової кістки? З чим це пов'язано?

січня 2022 р. № 44, а її автор заслуговує присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина».

Рецензент:

Завідувач кафедри онкології та радіології

Сумського державного університету

кандидат медичних наук, доцент

Винниченко І. О.

