

РЕЦЕНЗІЯ

доктора медичних наук, професора кафедри морфології ННМІ Сумського державного університету **Ткача Геннадія Федоровича** 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.

Значний прогрес в онкології за останні десятиліття призвів до поліпшення виживання онкохворих, водночас викликаючи занепокоєння щодо довгострокових наслідків протипухлинного лікування хіміопрепаратами. Цитотоксичні препарати призначаються курсами на великий проміжок часу у високих дозах. Тривале застосування протипухлинних хіміопрепаратів впливає на процеси фізіологічної та репаративної регенерації кісток. Здоров'я кісток є особливо важливим для пацієнтів з пухлинами молочної, передміхурової, щитоподібної залоз, нирок та легень.

Відомо, що розвиток раку в організмі призводить до порушень кісткового метаболізму у вигляді остеопорозу та метастатичного ураження кісток, що навіть при незначній дії зовнішнього фактора може спричинити виникнення патологічного перелому кісток. Це має негативний вплив передусім на тяжкість онкологічного захворювання та впливає в подальшому на прогноз виживання таких пацієнтів.

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. Дисертаційна робота виконана на базі кафедри морфології Сумського державного університету в рамках науково-дослідної роботи кафедри «Морфофункціональні аспекти порушення гомеостазу організму» (номер державної реєстрації 0118U006611).

3. Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Назва роботи відповідає змісту.

В дисертаційній роботі Рябенко Т. В. сформульовані нові положення та висновки, які базуються на достатній кількості досліджень морфологічної будови кісткового регенерату стегнових кісток за умов впливу протипухлинних хіміопрепаратів та на застосуванні сучасних методів дослідження: комп'ютерної томографії, растрової електронної мікроскопії з рентгенівською енергодисперсійною спектроскопією, гістоморфометричного, імуногістохімічного, біомеханічного та статистичного аналізу отриманих результатів.

Дисертація викладена українською мовою на 201 сторінці та включає анотації, наведені державною та англійською мовами, вступ, огляд літератури, опис використаних матеріалів та методів дослідження, розділи результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновки, список використаних джерел та додатків. Основний текст дисертації займає 155 сторінок (6,4 авторських аркуша), з яких 32 сторінки літературний огляд (20,7 %), 28 сторінок – список використаних джерел, 9 сторінок – додатки. Робота ілюстрована 3 таблицями та 74 рисунками.

Зміст анотації відповідає основним науковим положенням рецензованого дисертаційного дослідження. Анотацію і текст дисертації оформлено у відповідності до вимог встановлених Міністерством освіти і науки України.

У вступі дисертанткою обґрунтовані актуальність обраної теми, чітко визначені мета і завдання дослідження. Мета роботи відповідає обраній темі, поставлені завдання сприяють її досягненню. Автор виділяє об'єкт, предмет та методи дослідження, вказує на наукову новизну, апробації, публікації та зазначає особистий внесок у виконанні дисертаційної роботи.

Розділ «Огляд літератури» викладено на 32 сторінках, що становить 20,7 % основного тексту дисертації. Автором проведений аналітичний огляд вітчизняних та зарубіжних наукових джерел про аспекти репаративної регенерації кісток та морфологічні зміни кісткового метаболізму у пацієнтів із злоякісними новоутвореннями. Представлені сучасні наукові дані щодо впливу протипухлинних хіміопрепаратів на кістковий метаболізм.

В розділі «Матеріал і методи дослідження», який викладений на 9 сторінках, обґрунтований вибір матеріалу дослідження, наведено дизайн експерименту, терміни спостереження, а також представлені використані методи дослідження.

Експеримент проводили згідно вимог існуючих положень про гуманне поводження з піддослідними тваринами. Відповідність проведених досліджень біотичним нормам підтверджена висновком комітету з біоетики (протокол № 1/05 від 10 травня 2022 р.). Кількість об'єктів та їх розподіл на групи є достатньою. Автором подано характеристику використаних сучасних методів досліджень та методику оцінки результатів проведеного експерименту. Матеріалом для дослідження була кісткова тканина (середина діяфізу стегнової кістки) з дефектом, яку забирали у достатньої кількості тварин у заплановані терміни спостереження, а також у тварин контрольної групи. Використано сучасні статистичні методи для оцінки достовірності отриманих результатів (пакет програми SPSS, версія 17.0, США).

У третьому розділі «Результати власних досліджень» представлені результати впливу протипухлинних хіміопрепаратів на формування кісткової мозолі травмованих довгих трубчастих кісток скелету щурів зрілого віку, активність експресії катепсину К та остеопонтину клітинними елементами новоутвореного кісткового регенерату, показники кальцію та фосфору досліджуваних кісток та зміни механічних властивостей травмованих кісток.

В розділі «Аналіз та узагальнення результатів власних досліджень» автором проведено глибокий, змістовний і аргументований аналіз та узагальнення результатів дослідження, в якому дисертантка також порівнює вплив протипухлинних хіміопрепаратів на репаративний остеогенез між собою та з даними інших дослідників. Розділ написано кваліфіковано, логічно, обґрунтовано. Цей розділ повністю відображає положення, які сформульовані дисертанткою.

Наприкінці дисертаційної роботи зроблені п'ять висновків, які повністю відповідають завданням дослідження, відображають матеріали дисертаційної роботи та ґрунтуються на результатах власних досліджень.

Список літератури містить 252 наукові праці, з яких 56 – кирилицею, 196 – латиницею.

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

4. Наукова новизна результатів дослідження. У дисертаційній роботі Рябенко Т. В. уперше на великій кількості експериментального матеріалу із застосуванням комплексу сучасних методів дослідження 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 затримка формування кісткового регенерату, реорганізації та ремоделювання його тканинспецифічних структур.

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

Уперше 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. Основний зміст дисертаційної роботи висвітлений у 13 наукових працях, з них 8 - у провідних наукових фахових виданнях рекомендованих МОН України, 5 праць - у матеріалах конференцій та конгресів. 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 реферуються наукометричною базою Scopus і віднесеного до четвертого квартилу (Q 4) відповідно до класифікації SCImago Journal and Country Rank. Матеріали дисертації викладені в повному обсязі у фахових виданнях. 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.

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 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 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, з дотриманням наукового стилю написання. Матеріали ілюстровані рисунками й таблицями.

Дисертаційна робота Рябенко Т. В. містить посилання на джерела інформації, зазначені у тексті. Усі цитування та список літератури оформлені згідно рекомендацій Міністерства освіти і науки України.

Рівень оригінальності дисертаційної роботи Рябенко Т.В. перевірено програмними засобами StrikePlagiatism. У рецензованій дисертаційній роботі не виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації (протокол перевірки роботи на плагіат системою StrikePlagiatism. Sumy State University від 12.05.2022р.). Враховуючи вищевикладене, дисертаційна робота Рябенко Тетяни Василівни на тему «Морфологічні аспекти репаративного остеогенезу за умов використання протипухлинної хіміотерапії» є самостійною завершеною науковою працею.

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.

Загальне враження від дисертації Рябенко Тетяни Василівни позитивне, принципівих недоліків щодо дисертації немає, проте є окремі зауваження:

1. Назва підрозділів дисертації є зavelикою, тому доцільно її зменшити, що покращить сприйняття матеріалу.
2. У тексті дисертації є окремі друкарські помилки і стилістичні неточності.

Вказані недоліки не зменшують наукового теоретичного та практичного значення даної дисертаційної роботи, мають рекомендаційне спрямування і не знижують наукову цінність дисертації.

Крім зауважень, до дисертантки є наступні запитання:

1. Чому ви обрали саме зазначені у дисертації протипухлинні хіміопрепарати (доксорубіцин, 5-фторурацил, метотрексат)? До яких груп хіміопрепаратів вони належать?

2. Яким чином проводився розрахунок дози зазначених протипухлинних хіміопрепаратів?
3. Чи було встановлене повне загоєння перелому наприкінці експерименту на 60-ту добу? Які показники ви аналізували?

12. Відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертація Рябенко Тетяни Василівни «Морфологічні аспекти репаративного остеогенезу за умов використання протипухлинної хіміотерапії», виконана в Сумському державному університеті, є закінченою науково-дослідною роботою, яка містить нове вирішення актуальної задачі сучасної морфології. Робота містить нові науково обґрунтовані результати, які мають теоретичне та практичне значення для сучасної медицини. Достовірність отриманих результатів забезпечена достатнім фактичним матеріалом, отриманим за допомогою сучасних методів досліджень. Всі основні положення дисертації відображені в публікаціях у фахових виданнях, кількість і рейтинг яких відповідає встановленим вимогам.

За методичним рівнем, обсягом виконаних досліджень, достовірністю висновків і положень, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів дисертаційна робота Рябенко Т. В. повністю відповідає п. 10, 11 вимог до рівня наукової кваліфікації здобувача «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44, а її автор заслуговує присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина».

Рецензент:

Професор кафедри морфології СумДУ,
доктор медичних наук, професор



Ткач Г. Ф.

