

Голові разової спеціалізованої вченої ради
Харківського національного університету
імені В.Н. Каразіна
професору Тетяні ТИХОНОВІЙ
майдан Свободи 4, м. Харків, 61022

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента, доктора медичних наук (спеціальність 14.01.14 – ендокринологія), професорки кафедри внутрішньої медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Горшунської Мар'яни Юріївни на дисертаційну роботу Підченко Наталії Сергіївни «Індивідуалізація лікування папілярного раку щитоподібної залози у хворих з інсулінорезистентністю» на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина».

1. Обґрунтування вибору теми дослідження.

Досліджувана тема є надзвичайно актуальною, оскільки останнім часом у світі фіксується невпинне зростання захворюваності на рак щитоподібної залози (особливо папілярного гістотипу) на тлі поширеності станів, асоційованих з інсулінорезистентністю (ІР), що розглядається в якості незалежного чинника розвитку раку. Незважаючи на те, що натеper існують переконливі докази асоціації між надмірною вагою, ожирінням та метаболічним синдромом і ризиком розвитку раку щитоподібної залози, однак, зв'язок між метаболічним синдромом, погіршенням метаболічних параметрів та агресивністю злоякісних утворень щитоподібної залози досі лишається

дискутабельним, отже, потребує подальшого уточнення. В даному контексті, серед найбільш ймовірних механізмів патогенезу зазначають гіперглікемію, гіперінсулінемію, гіперліпідемію, окислювальний стрес, адипокіни та низько інтенсивне запалення, а ІР характеризується як провідний патогенетичний фактор. Отже, нагальною потребою є пошук сучасних інформативних маркерів (зокрема, і молекулярно-генетичних) прогнозу та рецидивування папілярного раку щитоподібної залози (ПРЩЗ) у хворих з ІР.

Значущість даної проблеми (медичний, соціальний та економічний аспекти) зростає в зв'язку з обмеженим потенціалом традиційного алгоритму лікування вищезазначеної патології та необхідністю застосування нових ефективних персоналізованих підходів до індивідуалізації лікування ПРЩЗ, спрямованих на зниження рецидивування пухлини та смертності від онкологічної патології.

У зв'язку з вищенаведеним, важливість та актуальність теми дисертаційної роботи Підченко Наталії Сергіївни як з теоретичної, так і з практичної точок зору не викликає жодних сумнівів.

2. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому і оформлення.

Дисертація представляє собою самостійне, завершене та цілісне наукове дослідження. Дисертаційна праця має 6 розділів, складається зі змісту, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, опису власних досліджень, включає аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації. Висновки дисертаційної роботи підкреслюють наукову новизну проведених досліджень та логічно виходять із викладеного матеріалу, достатньо повно його відображають, дають відповідь на поставлені в роботі мету та завдання дослідження. Загальний обсяг дисертації охоплює 145 сторінки машинописного тексту, список використаної літератури, додатки. Бібліографія містить 213 джерел.

Дисертація ілюстрована достатньою кількістю рисунків та таблиць. Робота відрізняється високим рівнем методологічної культури та науковим стилем мовлення, текст праці грамотно структурований. Оформлення дисертації відповідає вимогам «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 12.01.2022 р. № 44), та наказу Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 р. № 40 «Про затвердження вимог до оформлення дисертації».

3. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.

Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» «Розробка нових технологій індивідуалізації комплексного лікування хворих на папілярний рак щитоподібної залози з інсулінорезистентністю» (номер державної реєстрації: 0119U102523).

4. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Обґрунтованість і достовірність представлених результатів підкріплені проведеними дослідженнями та забезпечується застосуванням актуальних наукових досліджень та статистичних методів до отриманих даних; систематичним порівнянням отриманих результатів із сучасними науковими здобутками інших авторів; публікацією результатів дисертаційного дослідження в наукових виданнях високого рівня; достатньою апробацією отриманих результатів на наукових конференціях.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів» авторка конструктивно підсумовує результати власних спостережень та співвідносить їх з літературними даними, переконливо аргументує сформульовані висновки.

Викладення матеріалу, майстерно проведене обґрунтування висновків свідчать про глибокі фахові знання Підченко Н. С. стосовно питань, що вивчались в дисертаційному дослідженні. Текст дисертації вдало доповнюється таблицями, графіками, формулами та ілюстраціями. Висновки та практичні рекомендації логічно виходять із викладеного матеріалу та достатньо повно його відображають, дають відповідь на поставлені в роботі мету та завдання дослідження.

5. Основні наукові результати, одержані автором, та їх новизна.

Дисертанткою Підченко Наталією Сергіївною проведено комплексне вивчення імунологічних та метаболічних показників, імуногістохімічних параметрів, що стало підставою для поглиблення вже існуючих та отримання нових даних щодо зв'язку ІР та ПРЦЗ, та рекомендацій щодо підвищення ефективності комплексного лікування хворих на ПРЦЗ з ІР шляхом обґрунтування використання метформіну на тлі оцінки особливостей системи інсуліноподібних факторів росту та рівню інсуліну. Доповнено наукові дані щодо частоти ІР у хворих на ПРЦЗ перед проведенням спеціального лікування, а саме, радіойодотерапії, яка призводить до компенсаторної гіперінсулінемії та гіперсекреції інсуліноподібного фактору росту (ІФР-1). Отримано новітні знання щодо ролі кореляційного зв'язку між рівнями ІФР-1, інсуліну та індексу НОМА-ІР в процесі комплексного лікування з додаванням метформіну хворим на ПРЦЗ з ІР. Встановлена ефективність метформіну щодо подолання ІР та зниження рівня ІФР-1. Вперше виявлено, що у хворих без ІР відмічено достовірне збільшення індексу НОМА-ІР для всіх хворих на ПРЦЗ у 1,3–1,5 рази в динаміці протипухлинного лікування між першим та другим курсами радіойодотерапії, що свідчить про наростання ІР, особливо в групах хворих з більш агресивними формами пухлини. Доведено, що включення метформіну до стандартної схеми протипухлинної терапії в групі хворих на ПРЦЗ з ІР, сприяє зниженню індексу НОМА-ІР у 1,5 рази і відповідає референтним значенням та свідчить

про ефективність лікування та подолання ІР, що дає нову можливість покращити протипухлинне лікування цих хворих. Обґрунтовано використання компонента інсуліноподібного фактору росту (ІФР-2) в якості маркера негативного прогнозу щодо ризику розвитку метастатичного ураження ПРЦЗ.

Основні наукові результати та висновки дисертації пройшли апробацію під час міжнародних наукових конференцій та знайшли відображення в публікаціях у фахових та міжнародних наукових виданнях. За результатами дисертаційного дослідження опубліковано 9 друкованих робіт, зокрема, 4 статті — у журналах, які індексуються наукометричною базою Scopus. Опубліковано 5 тез конференцій.

6. Дотримання академічної доброчесності.

За результатами аналізу дисертаційної роботи та публікацій автора порушення академічної доброчесності не виявлено. Елементи фальсифікації чи фабрикації тексту в роботі відсутні.

7. Практичне значення отриманих результатів.

На підставі отриманих результатів встановлено, що комплекс діагностичних заходів для виявлення ІР у хворих на ПРЦЗ на етапах протипухлинного лікування є надзвичайно важливим для своєчасного корегування виявлених порушень. Доведена доцільність визначення ІФР-2 для прогнозу пухлинної агресії та рецидивування у хворих на ПРЦЗ з ІР. Для індивідуалізації комплексного протипухлинного лікування розроблено та обґрунтовано програму лікування з додаванням метформіну хворим на ПРЦЗ з ІР.

8. Дискусійні положення та зауваження до змісту дисертації

Загалом дисертація оформлена відповідно наказу №40 МОН України від 12.01.2017 року. Мета наукової роботи досягнута. Завдання виконані у

повному обсязі. Принципових і суттєвих зауважень до роботи не виникло, але доцільним є висловити наступні зауваження:

- 1) Текст потребує більш ретельного авторського контролю у зв'язку з наявністю численних стилістичних та граматичних помилок різного ґатунку (наприклад, «глікоглікемічна дія», «Нома», «цукор крові» замість «глюкоза крові» або «глікемія», «інсулін», «біуганід», не однократне використання «напроти» та ефективність замість їх синонімів, тощо).
- 2) В розділі «Матеріали та методи» зазначено цукровий діабет 2 типу в якості критерію виключення хворих із дослідження. Вважаємо доцільним доповнити цей розділ інформацією щодо інших варіантів дисглікемії у пацієнтів. Також, за умов наявності інформації доцільно вказати тип ожиріння у хворих із ПРЦЗ.
- 3) У дизайні дослідження вказано, що «дозу Метформіну корелювали за результатом показника індексу НОМА-ІР», у зв'язку з чим потребує уточнення динаміка глікемії та глікованого гемоглобіну хворих на ПРЦЗ за наявності ІР. Також потребує деталізації характеристика глюкози крові (натще або постпрандіальна – табл.3.1, 3.2)

Перелічені зауваження не є принциповими, не можуть розглядатися як суттєві недоліки дисертації й істотно впливати на загальну позитивну оцінку роботи як завершеного, оригінального та актуального наукового дослідження.

Під час аналізу дисертаційної роботи виникли питання які потрібно винести на наукову дискусію:

- 1) Які ймовірні причини доведеного Вами збільшення ІР в обох групах хворих в процесі радіойодтерапії?
- 2) З огляду на встановлений сильний позитивний кореляційний зв'язок між рівнями ІФР-1, інсуліну та індексу НОМА-ІР в процесі комплексного лікування, яка діагностична доцільність одночасного визначення індексу НОМА-ІР та рівня ІФР-1 в рутинній клінічній практиці у хворих на

папілярний РЩЗ з метою подальшого призначення метформіну в програмі протипухлинного лікування?

- 3) Враховуючи отримані Вами дані, яка Ваша думка щодо існування суперечливих результатів відносно зв'язку між ожирінням та агресивністю РЩПЗ з огляду на дослідження Matrone та колег 1058 пацієнтів із РЩПЗ, яким була проведена тотальна тиреоїдектомія та радіоїодтерапія, і не виявлений зв'язок між ІМТ і агресивністю РЩПЗ та метааналіз 11 ретроспективних когортних досліджень, що продемонстрували зв'язок вищого ІМТ із більшими розмірами пухлини, мультифокальністю та екстратиреоїдним поширенням?

9. Загальні висновки щодо дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота Підченко Наталії Сергіївни «Індивідуалізація лікування папілярного раку щитоподібної залози у хворих з інсулінорезистентністю» представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина» є закінченою самостійною кваліфікаційною науково-дослідною роботою. Робота містить нові, раніше не захищені науково обґрунтовані положення, які в сукупності слід розглядати як суттєвий внесок у розв'язання актуальної медичної проблеми – підвищення ефективності лікування та профілактики рецидивів ПРЩЗ з ІР шляхом оптимізації індивідуалізованої програми протипухлинного комплексного лікування з використанням метформіну у хворих на ПРЩЗ з ІР з урахуванням виявлених маркерів ризику.

Враховуючи актуальність теми, ефективне вирішення завдань дослідження, високий рівень методичного виконання, значний об'єм досліджень із використанням сучасних методів статистичної обробки, практичну значущість основних положень та висновків, широкі перспективи подальшого впровадження отриманих результатів, можна дійти висновку, що рецензована дисертаційна робота Підченко Наталії Сергіївни відповідає

вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінетів міністрів України № 44 від 12 січня 2022 року, що висуваються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина».

Офіційний рецензент:

професор кафедри

внутрішньої медицини

медичного факультету

Харківського національного

університету імені В.Н. Каразіна,

д.мед.н., професор

Мар'яна ГОРШУНСЬКА

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 09:32:28 13.08.2024

Назва файлу з підписом: Рецензія_Горшунська.docx.asice
Розмір файлу з підписом: 43.6 КБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: Рецензія_Горшунська.docx
Розмір файлу без підпису: 39.9 КБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: ГОРШУНСЬКА МАР'ЯНА ЮРІЇВНА

П.І.Б.: ГОРШУНСЬКА МАР'ЯНА ЮРІЇВНА

Країна: Україна

РНОКПП: 2709314884

Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 09:32:27
13.08.2024

Сертифікат виданий: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК"

Серійний номер: 5E984D526F82F38F040000002EAF6601B6962005

Алгоритм підпису: ДСТУ 4145

Тип підпису: Удосконалений

Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)

Формат підпису: З повними даними для перевірки (XAdES-B-LT)

Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2024.04.15 13:00

Голові разової спеціалізованої вченої ради
Харківського національного університету
імені В.Н. Каразіна
професору Тетяні ТИХОНОВІЙ
майдан Свободи 4, м. Харків, 61022

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента, кандидата медичних наук (спеціальність 14.01.14 – ендокринологія), доцента кафедри внутрішньої медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Барабаш Надії Євгенівни на дисертаційну роботу Підченко Наталії Сергіївни «Індивідуалізація лікування папілярного раку щитоподібної залози у хворих з інсулінорезистентністю», подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина».

1. Обґрунтування вибору теми дослідження

Дисертаційна робота Підченко Наталії Сергіївни присвячена дослідженню молекулярно-морфологічних особливостей папілярного раку щитоподібної залози та індивідуалізації його лікування у хворих з інсулінорезистентністю для підвищення ефективності протипухлинної терапії. Останніми десятиріччями спостерігається збільшення розповсюдженості як раку щитоподібної залози, так і порушень вуглеводного обміну, зокрема, інсулінорезистентності. Підвищення частоти виявлення вказаних порушень можна пояснити, з одного боку, удосконаленням лабораторно-інструментальних методів діагностики, а з іншого, впливом провокуючих чинників. Останні включають як канцерогени навколишнього середовища, які відповідають за молекулярні зміни, специфічні для раку щитоподібної залози, так і чинники, що провокують інсулінорезистентність у хворих, зокрема, надлишок ваги. Актуальність дослідження зумовлена виявленим протягом останніх років взаємозв'язком між раком та інсулінорезистентністю. Встановлено, що інсулінорезистентність є чинником, що сприяє виникненню пухлин, погіршує перебіг пухлинного процесу та їх прогноз. Водночас,

доклінічні дослідження продемонстрували протипухлинну активність метформіну щодо широкого спектру злоякісних новоутворень. Враховуючи це, підвищення ефективності лікування хворих на рак, зокрема, щитоподібної залози, з інсулінорезистентністю дозволить зберегти життя конкретних пацієнтів та покращити здоров'я популяції, в цілому.

2. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому і оформлення

Дисертація представляє собою самостійне, завершене та цілісне наукове дослідження. Текст роботи добре структурований, викладений професійною медичною мовою, однак має значну кількість одруків. Робота складається зі вступу, шести розділів, кожен з яких має підрозділи, містить окремий розділ аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновки та практичні рекомендації. Висновки дисертаційної роботи підкреслюють наукову новизну проведених досліджень та логічно виходять із викладеного матеріалу, достатньо повно його відображають, дають відповідь на поставлені в роботі мету та завдання дослідження.

Перелік використаної літератури включає 213 джерел, додаток містить список публікацій здобувача за темою дисертації, в тому числі, праці, які засвідчують апробацію матеріалів роботи.

Матеріал дисертації викладено в логічній послідовності та здебільшого доступно для сприйняття. Структура дисертації відповідає алгоритму здійсненого автором дослідження.

Зміст, структура, оформлення дисертації та кількість публікацій відповідають вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою КМУ від 12.01.2022 р. № 44, та наказу Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017р. № 40 «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій».

3. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами

Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» «Розробка нових технологій індивідуалізації комплексного лікування хворих на папілярний рак щитоподібної залози з інсулінорезистентністю» (номер державної реєстрації: 0119U102523).

4. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» автор підсумовує результати власних спостережень, переконливо аргументуючи сформульовані в подальшому висновки. Обґрунтування висновків дослідження базується на систематизованому порівнянні отриманих результатів із сучасними науковими здобутками інших авторів та використанням коректних статистичних методів обробки даних.

На основі отриманих даних дисертантом сформульовані практичні рекомендації, впроваджені у клінічну практику ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва НАМН України». Результати дисертаційного дослідження опубліковані в достатньому обсязі у наукових виданнях високого рівня та апробовані на наукових конференціях.

Загалом викладений матеріал свідчить про заглиблення дисертанта у проблему, що вивчалася, та глибокі фахові знання Підченко Н.С. стосовно теми дисертаційного дослідження. Текст дисертації доповнюється таблицями, схемами, графіками та ілюстраціями, які полегшують сприйняття матеріалу. Висновки та практичні рекомендації логічно впливають із викладених результатів дослідження, достатньо повно його відображають та дають відповідь на поставлені в роботі мету й завдання дослідження.

5. Основні наукові результати, одержані автором, та їх новизна

Дисертантом Підченко Наталією Сергіївною проведено комплексне вивчення клініко-біохімічних, імунологічних, гормональних та молекулярно-морфологічних показників та їх взаємозв'язку, що стало підставою для поглиблення вже існуючих та отримання нових даних про роль метформіну в якості компонента комплексного протипухлинного лікування хворих на папілярний рак щитоподібної залози з інсулінорезистентністю. Дисертантом визначено частоту інсулінорезистентності у хворих до та в процесі проведення радіоїодотерапії, чим доповнено наукові дані щодо впливу вказаного лікування на стан вуглеводного обміну. Встановлено роль інсуліноподібного фактору росту (зокрема, ІФР-2) у прогнозуванні ризику метастатичного ураження при папілярному раці щитоподібної залози та обгрунтовано доцільність його визначення у хворих з інсулінорезистентністю на тлі основного захворювання як маркеру пухлинної агресії та метастазування.

Автором вперше розроблена індивідуалізована програма лікування хворих на папілярний рак щитоподібної залози з інсулінорезистентністю з додаванням до стандартної протипухлинної терапії метформіну, обгрунтовано і визначено ефективність такої терапії. Вказане дозволяє зменшити або подолати інсулінорезистентність і дає можливість підвищити ефективність протипухлинного лікування.

6. Дотримання академічної доброчесності

На підставі вивчення тексту дисертації здобувача, наукових праць здобувача та Протоколу контролю оригінальності (перевірку наявності текстових запозичень виконано в антиплагіатній інтернет-системі Strikeplagiarism.com) встановлено, що дисертаційна робота виконана самостійно. Деяко збільшений відсоток запозичень, зафіксований антиплагіатною інтернет-системою, пов'язаний з використанням сталих та загальноприйнятих в медицині та науковій літературі формулювань та назв. Тож можна стверджувати, що текст дисертації не містить плагіату, а дисертація відповідає вимогам академічної доброчесності.

7. Практичне значення отриманих результатів

На підставі отриманих результатів комплекс діагностичних досліджень у хворих на папілярний рак щитоподібної залози доповнений дослідженням стану вуглеводного обміну для визначення, зокрема, наявності у хворого інсулінорезистентності, та інсуліноподібного фактору росту (ІФР-2) як маркеру пухлинної агресії та метастазування у таких хворих.

Розроблена автором індивідуалізована програма лікування хворих на папілярний рак щитоподібної залози з інсулінорезистентністю з додаванням до стандартної протипухлинної терапії метформіну дозволяє підвищити ефективність протипухлинного лікування шляхом позитивного впливу на інсулінорезистентність.

8. Дискусійні положення та зауваження до змісту дисертації

Загалом дисертація оформлена відповідно до наказу №40 МОН України від 12.01.2017 року. Мета наукової роботи досягнута. Завдання виконані у повному обсязі. Принципових зауважень до роботи немає, всі розділи були оцінені позитивно.

Водночас, при рецензуванні роботи виникли деякі технічні зауваження, які можуть бути усунуті без впливу на отримані результати та зміни дисертації в цілому, зокрема:

- 1) В анотації дисертації викликає сумнів коректність фрази «...науково обґрунтовано необхідний комплекс діагностичних досліджень, спрямований на зниження можливого рецидивування та метастазування». Комплекс діагностичних досліджень може бути спрямований на підвищення ефективності виявлення чогось, що вже, у свою чергу, сприяє розробці більш ефективного лікування і зниженню можливого рецидивування та метастазування.
- 2) У вступі до дисертації вказано, що «метформін діє двома способами». Насправді, механізм дії цього препарату більш широкий, просто в даному дисертаційному дослідженні розглянуті та знайшли обґрунтування саме два вказані механізми. Дисертанту пропонується

розглянути питання перефразування даного твердження.

- 3) Усі використані в дисертаційному дослідженні статистичні методи мають бути описані в розділі «Матеріали і методи», а в тексті дисертації лише наводитись отримані за допомогою того чи іншого методу дані зі зрозумілим та легким для сприйняття поясненням. Дані пацієнтів прийнято наводити із зазначенням похибки середнього або стандартного відхилення у випадку нормального розподілу даних, або медіани, мінімуму та максимуму у випадку розподілу, відмінного від нормального. Крім того, твердження щодо подібності чи розбіжності даних між групами або в одній групі до та після лікування мають бути проілюстровані отриманим результатом відповідного критерію та значенням p , навіть якщо ця розбіжність виявилася недостовірною.

Крім того, текст рукопису містить численні друкарські помилки, які необхідно виправити.

Вказані зауваження не впливають на якість роботи в цілому, проте вимагають уваги дисертанта та виправлення, якщо дисертант погоджується з думкою рецензента.

9. Загальні висновки щодо дисертаційної роботи

За своїм фаховим спрямуванням, науковою новизною і практичною значимістю дисертаційна робота Підченко Наталії Сергіївни «Індивідуалізація лікування папілярного раку щитоподібної залози у хворих з інсулінорезистентністю» є завершеною самостійно виконаною науковою працею, а її авторка заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина. Дисертація відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р.

№ 44. Дисертація оформлена згідно з вимогами Наказу МОН України від 12.01.2017 року № 40 (із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства освіти і науки № 759 від 31.05.2019).

Офіційний рецензент,
к.мед.н., доцент кафедри
внутрішньої медицини
медичного факультету
Харківського національного
університету імені В.Н. Каразіна

Надія БАРАБАШ

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 20:40:14 13.08.2024

Назва файлу з підписом: Рецензія_Барабаш_на_дисертацію_Підченко.pdf.asice
Розмір файлу з підписом: 146.3 КБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: Рецензія_Барабаш_на_дисертацію_Підченко.pdf
Розмір файлу без підпису: 150.1 КБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: БАРАБАШ НАДІЯ ЄВГЕНІВНА

П.І.Б.: БАРАБАШ НАДІЯ ЄВГЕНІВНА

Країна: Україна

РНОКПП: 2866514668

Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 20:40:12
13.08.2024

Сертифікат виданий: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК"

Серійний номер: 5E984D526F82F38F04000000637152013BCBEA04

Алгоритм підпису: ДСТУ 4145

Тип підпису: Удосконалений

Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)

Формат підпису: З повними даними для перевірки (XAdES-B-LT)

Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2024.04.15 13:00

Голові разової спеціалізованої
вченої ради Харківського
національного університету
імені В.Н. Каразіна
доктору медичних наук, професору
Тетяні Тихоновій
61022, Харків, майдан Свободи, 4

ВІДГУК

офіційного опонента професора кафедри ендокринології та дитячої ендокринології Харківського національного медичного університету, доктора медичних наук, професора Кравчун Нонни Олександрівни на дисертаційну роботу **Підченко Наталії Сергіївни «Індивідуалізація лікування папілярного раку щитоподібної залози у хворих з інсулінорезистентністю»**, подану до Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна на здобуття наукового ступеня доктора філософії у галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина»

1. Актуальність вибраної теми дисертації

Актуальність теми дисертації Підченко Н. С. зумовлена насамперед тим, що за останні роки відзначається зростання захворюваності на рак щитоподібної залози як у світі, так і в Україні. Ідентифікація різних молекулярних механізмів росту пухлини є одним із перспективних підходів до індивідуалізації діагностики та лікування раку щитоподібної залози. У сфері

клінічного лікування папілярний рак щитоподібної залози (ПРЩЗ) характеризується значними метаболічними проблемами, особливо в контексті вуглеводного обміну. Сучасні літературні дані засвідчують, що регуляція вуглеводного обміну є важливою складовою у багатьох видах протипухлинної терапії. Повідомляється, що резистентність до інсуліну є фактором ризику багатьох видів раку. До того ж встановлено, що інсулінорезистентність (ІР) також пов'язана з появою вузлів в щитоподібній залозі. ІР зазвичай супроводжується гіперінсулінемією. Інсулін, що перевищує фізіологічну дозу, може сприяти росту клітин щитоподібної залози, що призводить до канцерогенезу в пацієнтів із деякими доброякісними захворюваннями щитоподібної залози. Крім того, гіперінсулінемія впливає на енергетичний метаболізм, збільшуючи споживання глюкози клітинами, що активує певні шляхи передачі сигналу в клітинах, викликаючи надмірну проліферацію, і навіть сприяти канцерогенезу та розвитку злоякісних пухлин. Натепер виявлено пухлинні маркери в пацієнтів із гіперінсулінемією та нормальним контролем. Таким чином, не виключені можна припустити, що ІР або гіперінсулінемія можуть бути факторами ризику розвитку раку щитоподібної залози.

Сучасними дослідженнями виявлено, що аберантна передача сигналів інсуліноподібні фактори росту (ІФР) має важливе значення в патогенезі та прогресуванні раку. Підвищену експресію лігандів і рецепторів ІФР спостерігали в пухлинах різних органів, зазначаючи зв'язок із несприятливим прогнозом. Доведено, що ІФР беруть участь в апоптозі, трансформації, інвазії та метастазуванні пухлинних клітин. Водночас, роль циркулюючої периферичної крові ІФР при ПРЩЗ недостатньо вивчена. Нові підходи до пошуку різних прогностичних маркерів несприятливих результатів лікування дадуть змогу індивідуально коригувати тактику лікування. У цьому контексті вивчення ролі ІР як потенційного фактора ризику та прогнозу рецидиву в пацієнтів із раком щитоподібної залози вважається важливим.

Отже, на підставі зазначеного, тема дисертаційного дослідження Підченко Н. С., на меті якого було підвищення ефективності комплексного лікування хворих на ПРЦЗ з ІР шляхом обґрунтування використання метформіну, зважаючи на особливості системи інсуліноподібних факторів росту та вміст інсуліну є актуальною.

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

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» «Розробка нових технологій індивідуалізації комплексного лікування хворих на папілярний рак щитоподібної залози з інсулінорезистентністю» (номер державної реєстрації: 0119U102523).

3. Наукова новизна одержаних результатів

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає у новому розв'язанні науково-практичної проблеми сучасної онкології щодо підвищення ефективності комплексного лікування хворих на ПРЦЗ з ІР шляхом обґрунтування використання метформіну на тлі особливостей системи ІФР та рівню інсуліну.

Дисертантом доповнено наукові дані щодо частоти ІР у хворих на ПРЦЗ перед проведенням спеціального лікування, а саме, РЙТ, яка призводить до компенсаторної гіперінсулінемії та гіперсекреції ІФР-1.

Отримано новітні знання щодо ролі визначення кореляційного зв'язку між рівнями ІФР-1, інсуліну та індексу НОМА-ІР в процесі комплексного лікування з додаванням метформіну хворим на ПРЦЗ з ІР. Доведено ефективність метформіну щодо подолання ІР та зниження рівня ІФР-1.

Вперше у всіх хворих на ПРЦЗ без ІР виявлено достовірне збільшення індексу НОМА-ІР у 1,3–1,5 рази в динаміці протипухлинного лікування між першим та другим курсами РЙТ, що свідчить про наростання ІР, особливо в групах хворих з більш агресивними формами пухлини.

Здобувач довела, що включення метформіну до стандартної схеми протипухлинної терапії в групі хворих на ПРЦЗ з ІР сприяє зниженню індексу НОМА-ІР у 1,5 раза до досягнення референтних значень, що призводить до подолання ІР та суттєво підвищує ефективність протипухлинної терапії.

Автором науково обґрунтовано, що компонент інсуліноподібного фактору росту (ІФР-2) є маркером негативного прогнозу щодо ризику розвитку метастатичного ураження ПРЦЗ.

Вперше обґрунтовано і доведено ефективність розробленої індивідуалізованої програми лікування хворих на ПРЦЗ з ІР з додаванням метформіну, що дає змогу зменшити або подолати ІР і можливість підвищити результативність протипухлинного лікування.

4. Теоретичне та практичне значення результатів дослідження

Результати дослідження Підченко Н. С. вирішують актуальне наукове завдання, а саме, дослідження молекулярно-морфологічних особливостей ПРЦЗ та індивідуалізації його лікування у хворих з ІР для підвищення ефективності протипухлинної терапії. За результатами дисертаційної роботи сформульовані практичні рекомендації, які полягають у комплексі діагностичних заходів щодо виявлення ІР у хворих на ПРЦЗ на етапах протипухлинного лікування, що є важливим для своєчасного корегування виявлених порушень. Також є доцільним визначення ІФР-2 для прогнозу пухлинної агресії та рецидивування у хворих на ПРЦЗ з ІР. Автором розроблено та обґрунтовано програму лікування з додаванням метформіну хворим на ПРЦЗ з ІР для індивідуалізації комплексного протипухлинного лікування.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено у клінічну практику ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва НАМН України» та педагогічний процес кафедри онкології, радіології та радіаційної медицини Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна.

5. Ступінь обґрунтованості та вірогідності положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації

Завданням першого етапу дисертаційної роботи полягало у дослідженні в динаміці антропометричних і лабораторних показників хворих на ПРЦЗ з та без ІР, які отримали два курси радіодотерапії (РЙТ) під час спеціального протипухлинного лікування. Обстежено 142 хворих із гістологічно підтвердженим ПРЦЗ. 77 хворим було призначено та проведено 2 курси РЙТ до досягнення повної абляції залишкової тканини щитоподібної залози. Сформовано дві групи, залежно від показника індексу НОМА-ІР: група порівняння — 40 хворих без ІР та основна група — 37 хворих з наявністю ІР. Основну другу групу було розподілено на дві підгрупи за наявністю в схемі лікування метформіну. Другий етап дисертаційного дослідження полягав у ретроспективному аналізі історій хвороби пацієнтів з ПРЦЗ рецидивного й агресивного перебігу для виявлення ролі РЙТ в контролі потенційно агресивних варіантів диференційованого РЦЗ, а також необхідності контролю ІР та ІФР і відповідного протипухлинного лікування.

Науково-методичний рівень проведеного дослідження достатньо високий, в роботі використані сучасні інформативні методи дослідження, серед яких клінічні, гістологічні, імуногістохімічні, імуноферментні, променеві, статистичні. Застосовані методи є сертифікованими до використання на території України. Результати отримані на технічному обладнанні, що було перевірене представником державного метрологічного контролю. Поставлені завдання дослідження розв'язані. Висновки обґрунтовані та логічно витікають з отриманих результатів. Практичні рекомендації релевантні для застосування у практичній медицині, що підтверджується актами впровадження результатів дослідження у клінічну практику та навчальний процес.

Отже, достатній обсяг клінічного матеріалу, сучасні методи дослідження та статистичного оброблення дають змогу вважати, що наукові положення, висновки та рекомендації, представлені здобувачем у дисертації, є науково обґрунтованими та достовірними.

6. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

Основні наукові результати та висновки дисертаційної роботи висвітлені у 9 публікаціях здобувача зокрема, 4 статті — у журналах, які включені до наукометричної бази Scopus, а також подані у вигляді 5 доповідей на міжнародних наукових конференціях.

7. Оцінка структури та змісту й обсягу роботи, її завершеність та рекомендації

Дисертаційна робота побудована та оформлена згідно з чинних рекомендацій, в ній наявні усі необхідні структурні елементи. Дисертацію викладено українською мовою на 147 сторінках. Дослідження побудовано за традиційною схемою та містить анотацію, вступ, огляд літератури, матеріали та методи дослідження, 4 розділи власних досліджень, висновки, практичні рекомендації, список цитованої літератури. Дисертаційна робота проілюстрована 13 таблицями та 32 рисунками.

У *вступі* здобувачем доведено актуальність теми, викладена мета та завдання дослідження, а також визначено предмет та об'єкт дослідження, наукову новизну та практичну значущість роботи.

Розділ *«Огляд літератури»* складається з трьох підрозділів, зокрема, третій підрозділ містить дві частини. Базуючись на даних здебільшого закордонних наукових видань здобувач приділяє увагу епідеміології ПРЦЗ, сучасним уявленням щодо інсулінорезистентності в розвитку ПРЦЗ та застосуванню метформіну у лікуванні злоякісних пухлин. Розділ містить висновки.

У розділі *«Матеріал та методи дослідження»* представлено дизайн дослідження, характеристику груп дослідження, визначено критерії розподілу хворих за групами, ретельно описано методи, що застосовувалися, подано методи статистичної обробки отриманих результатів, що дає змогу в повному обсязі розв'язати поставлені завдання.

Третій розділ демонструє результати дослідження змін деяких показників у динаміці комплексного лікування хворих на ПРЦЗ з використанням метформіну за наявності ІР. Автор дійшла висновку, що додавання до схеми протипухлинного лікування метформіну впливає на нормалізацію вуглеводного обміну у хворих на ПРЦЗ та ІР.

Четвертий розділ демонструє результати власних досліджень щодо динамічного спостереження за деякими показниками сигнального шляху ІФР та показником ІР у хворих на ПРЦЗ на етапах комплексного лікування із застосуванням метформіну. Кореляційний аналіз параметрів показників ІФР-1, рівня інсуліну та індексу НОМА-ІР у хворих з ІР (лікування за протоколом + метформін) після РЙТ показує сильний позитивний зв'язок та доводить результативність метформіну щодо подолання ІР та зниження рівня ІФР-1. Це дає змогу застосовувати метформін у програмі протипухлинного лікування та рекомендувати визначення індексу НОМА-ІР та рівня ІФР-1 в клінічній практиці у хворих на ПРЦЗ.

П'ятий розділ присвячений ретроспективному аналізу історій хвороб пацієнтів, хворих на ПРЦЗ із рецидивним та агресивним перебігом. Розділ містить клінічне спостереження, яке показує, що сигнальна система ІФР-2 відіграє важливу роль у виникненні та прогресії злоякісних пухлин, зокрема, ПРЦЗ. Її компоненти можна розглядати як потенціальні діагностичні та прогностичні маркери захворювання та мішені для протипухлинної терапії.

У шостому розділі подана розроблена здобувачем програма комплексного лікування хворих на ПРЦЗ за показником індексу НОМА-ІР.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» присвячено аналізу та узагальненню всіх результатів дослідження. Узагальнення є науково обґрунтованими, продуманими, структурно впорядкованими та аргументованими.

Висновки цілком відповідають меті та завданням дослідження, висвітлюючи основні положення роботи.

Практичні рекомендації цілком впливають зі змісту роботи та вдало відбивають практичні наробки автора.

Список використаних джерел налічує 229 джерел переважно останніх років, з яких — 10 кирилицею та 219 — латиною. Бібліографічний опис літературних джерел відповідає вимогам МОН України.

8. Недоліки дисертації щодо змісту та оформлення

Структура та зміст дисертації Підченко Н. С. відповідає вимогам МОН України щодо робіт на здобуття наукового ступеня доктора філософії. Дисертаційний матеріал викладено послідовно та логічно, з адекватною інтерпретацією отриманих результатів. Сформульовані наукові положення є доказовими.

З погляду обґрунтування основних положень дисертаційного дослідження принципів недоліків немає, проте серед зауважень можна відзначити перевантаження деяких таблиць, наявність у тексті окремих орфографічних, пунктуаційних та стилістичних помилок. Але загальне враження від дисертаційної роботи Підченко Н. С. позитивне, а зауваження не є принциповими.

Проте, в процесі ознайомлення з дисертаційним дослідженням у мене виникли кілька запитань, на які хотілося б отримати відповіді:

1. Яку роль відіграє наднирникова система у формуванні інсулінорезистентності у хворих на ПРЦЗ?
2. За якими критеріями ви робите висновок щодо збільшення пухлин ЩЗ зі збільшенням рівня ІФР1?
3. Чи маєте ви відомості відносно віддалених результатів лікування хворих на ПРЦЗ з інсулінорезистентністю з включенням метформіну?

9. Рекомендації щодо використання результатів дисертації в практиці

Результати дисертаційного дослідження мають високий рівень обґрунтованості та доказовості, що є підставою для практичного використання. Розроблена здобувачем індивідуалізована програма протипухлинного комплексного лікування з використанням метформіну у хворих на ПРЦЗ з ІР створює можливість зменшити або ліквідувати ІР, яка призводить до компенсаторної гіперінсулінемії та гіперсекреції ІФР-1, що стимулює проліферацію клітин. Зазначене сприяє персоналізованій лікувальній тактиці.

10. Відповідність дисертації встановленим вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії

Дисертаційна робота Підченко Наталії Сергіївни на тему «Індивідуалізація лікування папілярного раку щитоподібної залози у хворих з інсулінорезистентністю», що виконана під науковим керівництвом доктора медичних наук, професора Красносельського Миколи Вілленовича, є завершеною науково-дослідною роботою, у якій отримано принципово нові результати, що розв'язують конкретне завдання клінічної онкології — дослідження молекулярно-морфологічних особливостей папілярного раку щитоподібної залози та індивідуалізацію його лікування у хворих з інсулінорезистентністю для підвищення ефективності протипухлинної терапії. Щодо своєї актуальності, методичного рівня, обсягу виконаного дослідження, наукової новизни, обґрунтованості результатів, глибини аналізу, логічності висновків та доцільності практичних рекомендацій, дисертаційна робота, яка подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD), повністю відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінетів міністрів України № 44 від 12 січня 2022 року та «Вимогами до оформлення дисертації», затверджених наказом МОН України від 12.01.2017р. №40, що висуваються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», галузі

знань 22 «Охорона здоров'я». Дисертантка Підченко Наталія Сергіївна повною мірою заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – «Медицина».

Офіційний опонент:

Професор кафедри ендокринології та
дитячої ендокринології Харківського
національного медичного університету,
доктор медичних наук, професор

Н.О. Кравчун

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ

створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 10:46:40 14.08.2024

Назва файлу з підписом: Відгук на дис. роботу Підченко.docx.asice

Розмір файлу з підписом: 31.3 КБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: Відгук на дис. роботу Підченко.docx

Розмір файлу без підпису: 28.8 КБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: Кравчун Нонна Олександрівна

П.І.Б.: Кравчун Нонна Олександрівна

Країна: Україна

РНОКПП: 2162901620

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 10:47:43 14.08.2024

Сертифікат виданий: "Дія". Кваліфікований надавач електронних довірчих послуг

Серійний номер: 382367105294AF9704000000CC0CB20091507102

Тип носія особистого ключа: ЗНКІ криптомодуль ІІТ Гряда-301

Алгоритм підпису: ДСТУ 4145

Тип підпису: Кваліфікований

Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)

Формат підпису: З повними даними ЦСК для перевірки (CAdES-X Long)

Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2024.04.15 13:00

Голові разової спеціалізованої
вченої ради Харківського
національного університету
імені В.Н. Каразіна
доктору медичних наук, професору
Тихоновій Тетяні Михайлівні
61022, Харків, майдан Свободи, 4

ВІДГУК

офіційного опонента завідувача відділу профілактики, лікування цукрового діабету та його ускладнень Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, доктора медичних наук, професора Паньківа Володимира Івановича на дисертаційну роботу **Підченко Наталії Сергіївни «Індивідуалізація лікування папілярного раку щитоподібної залози у хворих з інсулінорезистентністю»**, подану до Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна на здобуття наукового ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

1. Актуальність вибраної теми дисертації. За останні десятиліття захворюваність на рак щитоподібної залози, більшість випадків якого є папілярним раком щитоподібної залози (ПРЩЗ), помітно зросла в усьому світі. Цей факт частково, але не повністю, можна пояснити швидким розвитком і застосуванням методів ультразвукової діагностики. На сьогодні відомі чинники ризику розвитку раку щитоподібної залози, зокрема, радіоактивне опромінення голови та шиї, жіноча стать, похилий вік, дефіцит або надлишок йоду в організмі та наявність цієї патології в сімейному анамнезі. На жаль, більшість із цих чинників є невідворотними. Водночас не можна ігнорувати, що деякі чинники (спосіб життя, навколишнє середовище)

можна змінювати. Наприклад, таким зворотним розладам, як ожиріння, цукровий діабет 2-го типу, артеріальна гіпертензія та дисліпідемія, можна запобігти шляхом змін у звичках харчування та фізичної активності людей.

Деякі вчені припускають, що інсулінорезистентність (ІР) або гіперінсулінемія можуть бути пов'язані з раком щитоподібної залози. Майже 56 % пацієнтів із ПРЦЗ і 25 % пацієнтів із фолікулярним раком щитоподібної залози мають резистентність до інсуліну. Ба більше, ІР у п'ять разів частіше трапляється у хворих на диференційований рак щитоподібної залози у порівнянні з особами в стані еутирозу. Показано, що ІР достовірно пов'язана з більшим об'ємом щитоподібної залози та більшою поширеністю тиреоїдних вузлів. Отже, безпосередня оцінка ризику розвитку ПРЦЗ за рівнем ІР може бути важливою в клініці зазначеної патології.

Доведено, що в патогенезі неопластичних процесів провідну роль відіграють інсуліноподібні фактори росту (ІФР). Вони є важливими для росту та виживання, пригнічують апоптоз і сприяють прогресуванню клітинного циклу, ангіогенезу та метастатичній активності при різних видах раку. Припускають, що пацієнти з ІР та супутньою підвищеною активністю ІФР мають більше ризиків розвитку новоутворень щитоподібної залози. Такий погляд відкриває нове розуміння профілактичних і терапевтичних ефектів з акцентом на основні патогенні механізми ІР.

Тому, зважаючи на викладене, дисертаційна робота Підченко Наталії Сергіївни «Індивідуалізація лікування папілярного раку щитоподібної залози у хворих з інсулінорезистентністю», є своєчасною, актуальною та створює можливість розв'язати деякі нерозв'язані питання сучасної онкології.

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

Дисертаційна робота виконана відповідно з планом НДР ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» «Розробка нових технологій індивідуалізації комплексного лікування хворих на папілярний рак щитоподібної залози з інсулінорезистентністю» (номер державної реєстрації: 0119U102523).

3. Наукова новизна одержаних результатів. У дисертаційній роботі подано нове розв'язання науково-практичного завдання онкології щодо підвищення ефективності комплексного лікування хворих на ПРЦЗ з ІР шляхом обґрунтування використання метформіну на тлі особливостей системи ІФР та рівня інсуліну.

Доповнено наукові дані щодо частоти ІР у хворих на ПРЦЗ перед проведенням спеціального лікування, а саме, радіоїодтерапії (РЙТ), яка призводить до компенсаторної гіперінсулінемії та гіперсекреції ІФР-1.

Отримано новітні знання щодо ролі кореляційного зв'язку між рівнями ІФР-1, інсуліну та індексу НОМА-ІР в процесі комплексного лікування з додаванням метформіну хворим на ПРЦЗ з ІР. Доведено ефективність метформіну щодо подолання ІР та зниження рівня ІФР-1.

Вперше у всіх хворих на ПРЦЗ без ІР виявлено достовірне збільшення індексу НОМА-ІР у 1,3–1,5 раза в динаміці протипухлинного лікування між першим та другим курсами РЙТ, що свідчить про наростання ІР, особливо в групах хворих з більш агресивними формами пухлини.

Здобувач довела, що включення метформіну до стандартної схеми протипухлинної терапії в групі хворих на ПРЦЗ з ІР сприяє зниженню індексу НОМА-ІР у 1,5 раза до досягнення референтних значень, що сприяє подоланню ІР та суттєво підвищує ефективність протипухлинної терапії.

Автором науково обґрунтовано, що компонент інсуліноподібного фактору росту (ІФР-2) є маркером негативного прогнозу щодо ризику розвитку метастатичного ураження ПРЦЗ.

Вперше обґрунтовано і визначено ефективність розробленої індивідуалізованої програми лікування хворих на ПРЦЗ з ІР з додаванням метформіну, що дає змогу зменшити або подолати ІР і дає можливість підвищити результативність протипухлинного лікування.

4. Теоретичне та практичне значення результатів дослідження. Отримані результати дослідження мають теоретичне і практичне значення в

галузі клінічної медицини, зокрема, онкології. Дослідження особливості системи ІФР, вмісту інсуліну та обґрунтоване застосування метформіну у хворих на ПРЦЗ з ІР дає змогу підвищити ефективність комплексного лікування. Доведено важливість комплексу діагностичних заходів щодо виявлення ІР у хворих на ПРЦЗ на етапах протипухлинного лікування для своєчасного корегування виявлених порушень. Обґрунтовано доцільність визначення ІФР-2 для прогнозу пухлинної агресії та рецидивування у хворих на ПРЦЗ з ІР. Розроблено та обґрунтовано доцільність впровадження індивідуалізованої програми комплексного протипухлинного лікування в поєднанні з метформіном у хворих на ПРЦЗ з ІР.

Результати дисертаційної роботи впроваджено у клінічну практику ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва НАМН України» та педагогічний процес кафедри онкології, радіології та радіаційної медицини Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна.

5. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації. Обсяг матеріалу поданої дисертаційної роботи є достатнім для отримання репрезентативних даних, що дає підстави стверджувати про статистичну значущість результатів. У першій частині дисертаційного дослідження здобувач обстежила 142 хворих (23 чоловіки та 119 жінки), які мали гістологічно підтверджений діагноз ПРЦЗ, після радикального хірургічного лікування. З цієї кількості пацієнтів 77 хворим було призначено та проведено 2 курси РЙТ до досягнення повної абляції залишкової тканини щитоподібної залози. Для оцінювання лабораторних показників вуглеводного статусу у хворих на ПРЦЗ в динаміці сформовано дві групи: група порівняння – 40 хворих без ІР та основна група – 37 хворих з наявністю ІР. Основну другу групу було розподілено на дві підгрупи за наявністю в схемі лікування бігуаніду метформіну: пацієнти 2 А підгрупи (12 пацієнтів) отримували тільки супресивну гормонотерапію левотироксином; хворим 2 Б підгрупи (25 пацієнтів) додатково до супресивної терапії левотироксином призначали метформін. У другій частині дисертації

проведено ретроспективний аналіз історій хвороб пацієнтів із ПРЦЗ з рецидивним та агресивним перебігом та отримано нові дані щодо циркулюючого ІФР-2 у сироватці крові таких хворих. У дослідження ввійшли історії хвороб 23 пацієнтів з ПРЦЗ із рецидивним перебігом захворювання: 6 чоловіків і 17 жінок. Зазначеним пацієнтам було проведено комплексне лікування, яке складалося з хірургічного лікування, РІТ та супресивної гормонотерапії.

Статистичний аналіз результатів виконаний за допомогою пакета статистичних програм «Statistica-10» при використанні непараметричних методів для малих вибірок. Результати порівнювали між групами за допомогою критерію Манна–Уїтні. Розбіжності вважали статистично значущими при $p < 0,05$. Статистичне оброблення результатів вимірювань та розрахунків проведено методом варіаційного аналізу з визначенням мінімальних, максимальних, середніх значень і середньоквадратичних відхилень величини, розподілу значень вивченого параметра. Усі статистичні обробки даних проведені з використанням програми IBM SPSS Statistics ver. 20. Для перевірки узгодженості моделі з вихідними даними використаний критерій Хосмера-Лемешова, який показує рівень значущості, при якому не відкидається гіпотеза щодо припустимо незначних розбіжностей між фактичною та модельною класифікацією.

Дисертаційна робота Підченко Наталії Сергіївни є закінченим науковим дослідженням, яке базується на результатах достатньої кількості власних спостережень, отриманих автором. Чіткий дизайн дослідження, обраний для досягнення мети, чітке формулювання завдань, що відповідають меті роботи, значний обсяг досліджень, сучасний рівень використаних наукових методів дослідження, адекватність застосованих статистичних методів аналізу дають змогу вважати подані автором наукові положення, висновки та практичні рекомендації науково обґрунтованими та достовірними.

6. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях. За темою дисертації опубліковано 9 друкованих робіт, зокрема, 4 статті – у

журналах, які індексуються наукометричною базою SCOPUS. Оpubліковано 5 тез конференцій. Усі наукові положення, висновки та практичні рекомендації дисертаційної роботи виображені у публікаціях, що відповідає критеріям ступеня доктора філософії.

7. Оцінка структури та змісту й обсягу роботи, її завершеність та рекомендації. Дисертація побудована за традиційним планом, викладена на 148 сторінках машинописного тексту. Назва дисертації відповідає її змісту. Дисертаційна робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків і практичних рекомендацій, списку літературних джерел і додатку. Список літературних джерел налічує 229 джерел переважно останніх років, з яких 10 кирилицею та 219 – латиною. Дисертаційна робота добре проілюстрована: 13 таблиць та 36 рисунків дають більш чітке уявлення про характер змін показників, які вивчалися. За структурою дисертаційна робота Підченко Н. С. повністю відповідає вимогам ДАК МОН України.

У *вступі* чітко обґрунтована необхідність проведення дослідження, конкретно сформульовані мета й завдання, визначена їхня практична спрямованість.

Розділ «*Огляд літератури*» налічує три підрозділи. Зі свого боку, третій підрозділ складається з двох частин. Розділ написаний літературною українською мовою в традиційному стилі. Автор розкриває сучасний стан питання щодо епідеміології ПРЦЗ, значення ІР в розвитку зазначеної патології та шляхи її профілактики, а також сучасні уявлення щодо використання метформіну в процесі лікування онкологічної патології. Автор широко використовує дані закордонних наукових видань. Наприкінці розділу здобувач робить висновки щодо впливу ІР на ризик розвитку онкологічної патології та значення розуміння протиракових механізмів метформіну, що дасть змогу оптимізувати лікування хворих на ПРЦЗ.

У розділі «Матеріал та методи дослідження» автор детально подає дизайн дослідження, описує наукові методики, використані в роботі, та дає детальну характеристику обстежених клінічних груп хворих.

Третій розділ демонструє результати власних досліджень Підченко Н. С., а саме дослідження змін деяких показників у динаміці комплексного лікування хворих на ПРЦЗ з використанням метформіну за наявності ІР. Розділ містить дві таблиці та ілюстрований восьмима рисунками.

У *четвертому розділі* також викладені результати власних досліджень щодо динамічного спостереження за деякими показниками сигнального шляху ІФР та показником ІР у хворих на ПРЦЗ на етапах комплексного лікування із застосуванням метформіну. Розділ містить дві таблиці та ілюстрований одинадцятьма рисунками.

П'ятий розділ дисертаційного дослідження присвячений ретроспективному аналізу історій хвороб пацієнтів, хворих на ПРЦЗ із рецидивним та агресивним перебігом. Розділ містить п'ять таблиць та ілюстрований шістьма рисунками.

У *шостому розділі* подана програма комплексного лікування хворих на ПРЦЗ за показником індексу НОМА-ІР.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» автор стисло подає основні розділи дисертації, концентруючи увагу на положеннях, які аргументовано дають змогу сформулювати висновки з роботи.

Висновки та практичні рекомендації логічно впливають із викладеного матеріалу та достатньо повно його відображають, дають відповідь на поставлені в роботі мету та завдання дослідження.

Список використаних джерел налічує значну кількість сучасних публікацій. Літературні джерела оформлені у Vancouver Style, що відповідає вимогам МОН України.

8. Недоліки дисертації щодо змісту та оформлення. У процесі ознайомлення з дисертацією зазначено поодинокі граматичні та стилістичні помилки. Але загальне враження від дисертаційної роботи Підченко Н. С. є позитивним, а наявні погрішності не впливають на її наукову та практичну цінність.

У межах наукової дискусії хотілося б поставити здобувачу такі запитання:

1. З якою метою Ви визначали рівень С-пептиду у пацієнтів, які перебували під спостереженням?

2. Який механізм розвитку інсулінорезистентності на тлі протипухлинного лікування у осіб, які не були інсулінорезистентними?

3. З якого рівня індексу НОМА слід призначати метформін, у якій дозі і на який термін у хворих на ПРЩЗ?

9. Рекомендації щодо використання результатів дисертації в практиці. Отримані здобувачем результати дисертаційного дослідження та практичні рекомендації можуть стати базою для наукової та навчально-методичної роботи кафедр онкологічного профілю, для удосконалення клінічних рекомендацій та настанов, алгоритмів щодо обстеження хворих зі злоякісними пухлинами щитоподібної залози для оптимізації персоналізованої лікувальної тактики.

10. Відповідність дисертації встановленим вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії. Дисертаційна робота Підченко Наталії Сергіївни на тему «Індивідуалізація лікування папілярного раку щитоподібної залози у хворих з інсулінорезистентністю», що виконана під науковим керівництвом доктора медичних наук, професора Красносельського Миколи Вілленовича, є завершеною науково-дослідною роботою, у якій отримано принципово нові результати, що розв'язують конкретне завдання клінічної онкології – дослідження молекулярно-морфологічних особливостей папілярного раку щитоподібної залози та

індивідуалізацію його лікування у хворих з інсулінорезистентністю для підвищення ефективності протипухлинної терапії. Щодо своєї актуальності, методичного рівня, обсягу виконаного дослідження, наукової новизни, обґрунтованості результатів, глибини аналізу, логічності висновків та доцільності практичних рекомендацій, дисертаційна робота, яка подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD), повністю відповідає вимогам щодо дисертацій, які подаються на здобуття наукового ступеня доктора філософії, згідно з «Порядком 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 2022 року № 44, зі змінами, внесеними згідно з постановою Кабінету Міністрів України від 21.03.2022 року № 341). Отже, Підченко Наталія Сергіївна повною мірою гідна присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

завідувач відділу профілактики, лікування
цукрового діабету та його ускладнень
Українського науково-практичного центру
ендокринної хірургії, трансплантації
ендокринних органів і тканин МОЗ України,
доктор медичних наук, професор

Паньків В.І.

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 13:29:50 13.08.2024

Назва файлу з підписом: rankiv_review.pdf
Розмір файлу з підписом: 453.3 КБ

Перевірені файли:
Назва файлу без підпису: rankiv_review.pdf
Розмір файлу без підпису: 419.2 КБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: Паньків Володимир Іванович
П.І.Б.: Паньків Володимир Іванович
Країна: Україна
РНОКПП: 2055600792

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 13:29:40 13.08.2024

Сертифікат виданий: "Дія". Кваліфікований надавач електронних довірчих послуг
Серійний номер: 382367105294AF9704000000CD322B007849BB02
Тип носія особистого ключа: ЗНКІ криптомодуль ІІТ Гряда-301
Алгоритм підпису: ДСТУ 4145
Тип підпису: Кваліфікований
Тип контейнера: Підписаний PDF-файл (PAdES)
Формат підпису: З повними даними для перевірки (PAdES-B-LT)
Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2024.04.15 13:00