

ВІДГУК

офіційного опонента

доктора медичних наук, професора

ФЕЦИЧА ТАРАСА ГРИГОРОВИЧА

на дисертаційну роботу Голотюка Володимира Володимировича на тему: «Оптимізація окисно-відновного статусу у хворих на рак прямої кишки: молекулярні механізми ефективності комплексного лікування» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук зі спеціальності 14.01.07 – онкологія

Актуальність обраної теми. Лікування хворих на рак прямої кишки (РПК) на сучасному етапі розвитку онкології є надзвичайно актуальною медичною і соціально-економічною проблемою у зв'язку зі стабільним ростом захворюваності, високою частотою виникнення рецидивів, стабільно низьким без суттєвої тенденції до покращення показником 5-річного виживання хворих і складною соціальною та трудовою реабілітацією. В Україні залишаються незадовільними результати комбінованого та комплексного лікування хворих на РПК. Проте, навіть при існуючих терапевтичних підходах існують резерви, за рахунок яких показники лікування цих хворих можна покращити. Сучасними трендами в цьому сенсі є пошук ефективних шляхів потенціювання променевої терапії, а також максимальна індивідуалізація лікувальних схем з урахуванням клініко-морфологічних показників хворих та молекулярно-біологічного фенотипування пухлини.

Вирішенню вказаної проблеми присвячена дисертаційна робота, метою якої є підвищити ефективність протипухлинної терапії хворих на РПК шляхом індивідуалізації лікувальної тактики з урахуванням окисно-відновного статусу пацієнтів та молекулярного профілю пухлин. Запропоноване дисертантом вивчення „фенотипу пухлини” за рахунок дослідження критеріїв прогресування відповідає сучасним науково-

практичним тенденціям в онкології, а індивідуалізація призначення передопераційної хіміопроменевої терапії і ад'ювантної хіміотерапії внаслідок планування оптимальних лікувальних схем і застосування вискоєфективних способів радіомодифікації дасть можливість покращити прогноз стосовно виживаності у кожного пацієнта.

Основні підходи, які пропонує для вирішення автор дисертаційної роботи, є надзвичайно важливими, їх наукове вирішення та подальше втілення в практичну роботу регіонарних спеціалізованих центрів дозволять підвищити ефективність лікування хворих на РПК та покращити загальні показники їх виживаності. Тому актуальність проблеми не викликає сумніву.

Оцінка змісту дисертації й автореферату, зауваження. Дисертація викладена на 384 сторінках комп'ютерного набору, ілюстрована 81 рисунком, 69 таблицями. Робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу матеріал та методи дослідження, 5 розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку із 393 найменувань використаних джерел (91 кирилицею і 302 латиною) та двох додатків.

Анотація дисертації представлена українською та англійською мовами, за оформленням, обсягом і змістом відповідає останнім встановленим вимогам, містить список публікацій здобувача.

У вступі згідно чинних вимог відображено актуальність проведеного наукового дослідження, мету та завдання роботи, наукову новизну, практичне значення, визначено об'єкт, предмет та методи дослідження, вказано особистий внесок здобувача та наведено результати апробації роботи. Поставлені автором завдання окреслюють конкретне коло досліджень, спрямованих на досягнення основної мети роботи. Слід відмітити, що всі поставлені завдання були успішно виконані, що віддзеркалено у висновках роботи.

Перший розділ присвячений огляду літератури за темою дисертації, побудований із трьох підрозділів, які мають безпосереднє відношення до

теми дисертації. В першому підрозділі автором наведені епідеміологічні дані, сучасні підходи до комбінованого і комплексного лікування хворих на РПК. При цьому основну увагу автор приділяє питанням неoad'ювантної терапії, як найбільш перспективної на даний час в сенсі подальшого покращення віддалених результатів радикального лікування хворих на РПК: описані найбільш ефективні схеми променевої терапії, можливості хіміорадіомодифікації і додаткові засоби, які при сумісному застосуванні з хіміопрепаратами здатні забезпечити ефект полірадіомодифікації.

Другий підрозділ огляду літератури стосується опису клінічних, морфологічних та молекулярно-біологічних факторів прогнозування перебігу та ефективності лікування хворих на РПК, які на сьогодні впроваджені в клінічну практику чи перебувають на етапі вивчення. Серед інших детально описані молекулярно-біологічні маркери групи ангіопоетинів, білки-регулятори апоптозу, маркер проліферації Ki-67, обґрунтовується доцільність та актуальність їх подальшого вивчення в рамках даної дисертації.

Важливою в сенсі перспективи подальших досліджень є інформація, подана в третьому підрозділі, який завершує огляд літератури. Вона стосується характеристики окремих параметрів окисно-відновного статусу у хворих на РПК. Зокрема, детально описані механізми утворення радикальних форм кисню і азоту, окисних форм біологічних полімерів, в т.ч. ДНК, їх біологічне значення та можливості застосування в якості предиктивних та прогностичних маркерів. Охарактеризовано вільнорадикальні аспекти канцерогенезу, прогресії та лікування ракової патології, визначено перспективні напрямки та шляхи модифікації окисно-відновного статусу в клінічній практиці у хворих на РПК з метою покращення результатів їх лікування. Огляд літератури завершується узагальненням, в якому показана доцільність проведення роботи, що виноситься на захист.

Підсумовуючи, в огляді літератури виділені основні спірні і маловивчені питання, які вимагають вирішення. Розділ написаний послідовно, логічно, базується на достатній кількості літературних джерел,

характеризується критичним аналізом стану проблеми в науковій літературі і достатньо ґрунтовний, що дозволяє читачеві бути підготовленим до сприйняття інформації, викладеної в наступних розділах.

Разом з тим, враховуючи наявність у висновках і практичних рекомендаціях дисертації положень, що стосуються призначення ад'ювантної хіміотерапії, в огляді літератури слід було дещо ширше висвітлити аспекти ад'ювантного лікування хворих на РПК.

Другий розділ «Матеріал та методи дослідження» починається з підрозділу «Клініко-морфологічна характеристика хворих на РПК» де автором охарактеризовані критерії включення/виключення хворих у дослідження, надано детальну порівняльну характеристику дослідних груп хворих згідно демографічних даних, базових клініко-морфологічних характеристик захворювання та характеру супутньої патології. Всього у дослідження були включені 293 хворих з гістологічно верифікованою аденокарциномою прямої кишки I-III стадій, яких в залежності від характеру отриманого лікування на пухлинний осередок до операції було розподілено на чотири досліджувані групи. Із представлених в підрозділі даних випливає, що останні за кількістю, складом і характеристиками хворих, які увійшли до їх складу, можна вважати такими, що підлягають порівнянню.

Слід зауважити, що в огляді літератури висвітлені дані щодо прогностичного значення РЕА в залежності від ступеня його підвищення, проте при аналізі цього показника у дослідних хворих дисертант поділяє останніх лише на РЕА-позитивних і РЕА-негативних. З огляду на це, можливо, більш інформативним був би більш деталізований розподіл хворих на підгрупи в залежності від рівня показника із вказанням його середніх значень.

Враховуючи значний обсяг підрозділу «Клініко-морфологічна характеристика хворих на РПК», який викладено на 19 сторінках тексту, та насиченість його цифровими даними, які подані у вигляді 10-ти таблиць та

ілюстративним матеріалом у складі 7-ми діаграм, його можна було б виділити його у вигляді окремого повноцінного розділу.

В наступних 8-ми підрозділах ретельно описані методи дослідження і лікування хворих. Загалом, автором використано великий арсенал різнопланових методів досліджень, що включають клінічні (лабораторні, інструментальні та радіологічні), морфологічні, імунологічні, біохімічні, біофізичні, статистичні. Для оцінки безпосередньої ефективності лікування хворих використовували оцінку згідно шкали RECIST 1.1, визначали ступінь лікувального постпроменевого патоморфозу, проводили імуофлуоресцентні дослідження; віддалені результати оцінювали за показниками 3-річної безрецидивної та загальної виживаності хворих.

Таким чином, представлені методи віддзеркалюють широкий спектр досліджень, виконаних в роботі, а розділ повністю відображає об'єм роботи, який був проведений дисертантом. Наведені в розділі дані свідчать, що вирішення поставлених завдань забезпечувалося адекватним і сучасним методичним рівнем. Використаний дизайн дослідження є доступним, зрозумілим та чітким.

В розділі 3 «Оцінка лікувального патоморфозу раку прямої кишки» проведено порівняльний аналіз гістологічної картини патоморфозу пухлини під впливом різних методик неоад'ювантної терапії. Розділ ілюстрований 11 таблицями та 44 рисунками, з яких 41 – мікрофотографії. Детально описана реакція на лікування паренхіми первинної пухлини і лімфатичних вузлів, а також елементів мікрооточення, судин та сполучної тканини, для чого були застосовані гістохімічні методики фарбування – за Масоном, Східменом, ШИК-реакція. Для коректного аналізу морфологічної картини цифрові морфометричні показники паренхіматозно-стромальних співвідношень в осередках інвазії РПК дисертантом проаналізовані диференційовано в центральній і периферичній зонах пухлини, в яких додатково виділено поверхневий і глибокий відділи. Результати порівняльних морфометричних

досліджень з визначенням площі життєздатної і некротизованої ракової паренхіми, грануляційної і склеротично-зміненої тканин, судинного компоненту та імуноклітинних інфільтратів дозволили максимально об'єктивізувати характеристики постпроменевого патоморфозу в різних групах хворих і доказати безпосередню ефективність запропонованого методу полірадіомодифікації. Найбільш суттєвим вплив останнього виявився в глибоких зонах пухлини з високою щільністю імуноклітинних інфільтратів, що вказує на вагоме значення компонентів пухлинного мікрооточення в реалізації лікувальних ефектів полірадіомодифікації з L-аргініном.

Разом з тим, деякі мікрофотографії в розділі, зокрема судин, де за рахунок великого збільшення не візуалізується паренхіматозний компонент пухлини, були би більш інформативними, якби їх було подано у вигляді поетапного збільшення від гістотопографічного знімку до морфологічних деталей.

При висвітленні показників денситометричних характеристик розподілу несультатованих глікозаміногліканів і глікопротеїнів в осередках інвазії РПК, враховуючи незначні відмінності отриманих даних в залежності від глибини дослідження, для спрощення сприйняття інформації доцільно редукувати класифікацію зон до центральної і периферичної.

В четвертому розділі «Експресія молекулярно-біологічних маркерів Анг-2, Вах, Кі-67, iNOS в пухлині та прилеглий слизовій оболонці прямої кишки у хворих на РПК, її зв'язок з клініко-морфологічними показниками та результатами лікування» представлені результати досліджень експресії молекулярних маркерів Ангіопоетину-2, Кі-67, Вах та iNOS в тканині РПК імунофлуоресцентним методом. На етапі до лікування проведено порівняльний аналіз особливостей експресії зазначених маркерів в пухлинах РПК порівняно з інтактною слизовою оболонкою прямої кишки, при цьому визначено наявність зв'язку рівня маркерів з віком і статтю хворих та рядом клініко-морфологічних характеристик, в т.ч. зі ступенем диференціювання новоутворів, глибиною інвазії, розмірами пухлини, типом її росту,

метастатичним ураженням лімфовузлів, наявністю стенозування кишки. На основі дослідження операційного матеріалу з'ясовано зв'язок окремих показників молекулярного профілю новоутворень з рівнем лікувального патоморфозу, показниками виживаності хворих та характером рецидивування після застосованих варіантів радикального лікування. На основі отриманих даних визначено діагностичну і прогностичну цінність маркерів.

Слід відмітити, що окрім аналізу кількісних змін експресії зазначених маркерів в залежності від етапу та схеми застосованого лікування, автор детально описує топографічні особливості внутрішньоклітинного і внутрішньотканинного їх розподілу, що має певну фундаментальну цінність. Розділ, як і попередній, ілюстрований великою кількістю мікрофотографій, які для оптимальної візуалізації згруповані у вигляді 10-ти блоків, цифровий матеріал представлений у вигляді 5-ти таблиць та 7-ми діаграм. *Разом з тим є запитання до автора:*

Чому при дослідженні явищ апоптозу досліджували лише проапоптозний імунофлуоресцентний маркер Вах без урахування експресії маркерів з антиапоптозною активністю?

У п'ятому розділі роботи «Характеристика показників окисних модифікацій ДНК, білків і ліпідів у хворих на РПК під впливом різних схем неoad'ювантної терапії» описані зміни рівня окисних модифікацій макромолекулярних сполук: ДНК, ліпідів та білків у хворих на РПК під впливом лікування та визначено їх взаємозв'язок з клініко-морфологічними характеристиками пацієнтів. Найбільш цікавими і вагомими в сенсі практичного застосування є отримані автором дані щодо предиктивної цінності визначення вихідного рівня та динаміки маркерів окисного пошкодження ДНК 8-oxoG та 8-oxodGu у хворих, яким заплановано доопераційний курс променевої терапії. Дискримінантні рівні показників автор визначив з допомогою ROC-аналізу, який дозволяє детально охарактеризувати якість і параметри прогностичної моделі. На даний час

відсутні абсолютні маркери чутливості пухлин до променевої терапії, тому нові діагностичні тести, які би дозволили проводити корекцію лікувальної тактики на ранніх етапах лікування є надзвичайно актуальними.

У розділі описана динаміка окисних модифікацій ДНК, ліпідів та білків на етапах до лікування, під час неоад'ювантної терапії і безпосередньо перед операцією. Для більш повної картини та інтерпретації отриманих даних було би доречним доповнити представлені результати показниками відповідних біохімічних маркерів після хірургічного етапу лікування на фоні вилученого пухлинного вогнища, що може бути предметом подальших досліджень.

Важливим є питання на яке хотілось би почути відповідь дисертанта:

Чи можуть, на Вашу думку, описані в розділі біохімічні маркери бути використані для прогнозування чи оцінки важкості побічних ефектів спеціального лікування у хворих на РПК?

У шостому розділі «Характеристика окремих параметрів окисно-відновного статусу в пухлині та формених елементах крові у хворих на РПК, зв'язок з прогнозом захворювання» описані результати дослідження параметрів окисно-відновного статусу хворих на РПК у їх взаємозв'язку з клініко-морфологічними характеристиками, експресією молекулярних маркерів Ангіопоетину-2, Ki-67, Вах та iNOS та окремими біохімічними показниками. Розглядаючи рак як системне захворювання, дисертант аналізує параметри вільнорадикального навантаження не лише в пухлинній тканині, оцінюючи рівень генерування супероксидних радикалів та оксиду азоту, але також у формених елементах крові – нейтрофілах і тромбоцитах, визначаючи функціональну активність їх НАДФ·Н-оксидаз та iNOS.

Визначено взаємозв'язок редокс-параметрів із безпосередніми та віддаленими результатами лікування хворих, встановлено їх інформативність в якості прогностичних та предиктивних показників. В цьому сенсі надзвичайно цікавими є отримані дані, які свідчать, що вихідний високий рівень генерування NO в пухлині є, з одного боку, прогностично несприятливим фактором для хворих на РПК, які були прооперовані без

застосування неоад'ювантної терапії, проте з іншого – позитивним предиктивним тестом для запропонованої методики полірадіомодифікації доопераційної променевої терапії. Цифрові дані розділу згруповані в 13 таблиць та проілюстровані 6-ма діаграмами.

Для мене, як для клініциста, особливий інтерес має розділ 7 «Аналіз безпосередніх та віддалених результатів лікування хворих на рак прямої кишки», який є останнім з розділів власних досліджень. В ньому проведено аналіз клінічних результатів застосування різних схем лікування хворих на РПК, в тому числі апробації запропонованої автором оригінальної методики полірадіомодифікації з урахуванням рівня встановлених предиктивних і прогностичних факторів. Окрім визначення ефективності лікувальних заходів автор оцінює їх безпечність, для чого наводить детальну інформацію про побічні ефекти, зареєстровані в ході дослідження, в тому числі подає порівняльний аналіз характеру та частоти системних реакцій, місцевих променевих пошкоджень, гематологічних і біохімічних показників токсичності хіміопроменевої терапії, післяопераційних ускладнень.

В розділі проведено оцінку відповіді пухлини на неоад'ювантне лікування згідно критеріїв RECIST, подано детальну характеристику рецидивів РПК відповідно до локалізації та часу їх виникнення і виконано аналіз показників безрецидивної та загальної виживаності хворих в залежності від застосованої схеми радикального лікування. Слід зазначити, що апробація полірадіомодифікації з фторафуром та L-аргініном дозволила досягти найкращої відповіді пухлини на проведене лікування з-поміж дослідних груп, зокрема згідно RECIST 1.1 повну регресію констатували у $4,1 \pm 0,5$ % хворих, часткову – у $40,8 \pm 3,1$, стабілізацію процесу відмічали у $55,1 \pm 4,7$ %, випадків прогресування захворювання не було. Показник 3-річної загальної виживаності у хворих цієї групи, складаючи $84,8 \pm 5,3$ %, був достовірно кращим в порівнянні з I та II групами хворих, а 3-річна безрецидивна виживаність, яка склала $77,4 \pm 5,5$ %, була статистично-значимо кращою порівняно з хворими усіх інших дослідних груп.

В розділі наводяться пропозиції щодо практичного застосування встановлених прогностичних і предиктивних маркерів під час проведення неoad'ювантного лікування та при плануванні ад'ювантної хіміотерапії. Сформульовано покази до полірадіомодифікації неoad'ювантної променевої терапії хворих шляхом введення тегафуру та препарату L-аргініну гідрохлориду.

Важливо, що автору вдалося визначити найбільш специфічні молекулярні та редокс-залежні маркери для прогнозування клінічної ефективності доопераційної променевої та хіміопроменевої терапії (інтегральний показник динаміки біомаркерів окисного пошкодження ДНК та показників CP-генеруючої активності в пухлині), хіміопроменевої терапії з полірадіомодифікацією фторафуром та L-аргініном (рівень NO-генеруючої активності iNOS $>2,10$ нМ/г в пухлині), а також встановити нові додаткові критерії на користь призначення ад'ювантної хіміотерапії у хворих на РПК (рівні експресії Анг-2 $>51,0$ ум.од. та Кі-67 $>49,0$ ум.од., швидкість синтезу супероксидних радикалів НАДФ·Н-оксидазою нейтрофілів крові $>0,31$ нМ/10⁵ клітин·хв).

Закономірно виникає запитання щодо можливості використання цих показників в якості прогностичних і предиктивних факторів у хворих зі злякисними новоутвореннями інших локалізацій.

В якості пропозиції, для більшої інформативності та кращого розуміння практичними лікарями доцільно зобразити алгоритм індивідуального вибору лікувальної тактики стосовно хворих на РПК у вигляді графічної схеми.

Всі розділи власних досліджень завершують лаконічні резюме з наведенням посилань на відповідні публікації по темі розділу.

Розділ «Аналіз та узагальнення отриманих результатів» викладений чітко, аналітично. Автор послідовно підсумовує та аналізує отримані результати, порівнює їх із даними вітчизняних та міжнародних досліджень, на основі чого доводить обґрунтованість сформульованих в науковій роботі положень та рекомендацій. Проведений автором критичний аналіз

демонструє наукову зрілість дисертанта та відкриває перспективи подальших досліджень і практичного застосування отриманих результатів.

Висновки сформульовано в 9 пунктах, які є логічним продовженням дисертаційної роботи, відображають зміст наукового дослідження, відповідають поставленій меті та завданням.

У практичних рекомендаціях не зовсім чітко вказано, яким чином слід трактувати перевищення граничного рівня молекулярними маркерами в якості додаткових критеріїв доцільності призначення ад'ювантної хіміотерапії – в їх сукупності, чи кожен зокрема.

Список використаних джерел є достатнім за кількістю наведених наукових праць та відповідає темі дисертації. Оформлення списку літератури відповідає нормативним документам.

Завершується дисертаційна робота двома додатками, які містять: копії 8 актів впровадження (додаток А); список публікацій здобувача та відомості про апробацію результатів дисертації із зазначення форми участі згідно останніх вимог (додаток Б).

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

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних робіт ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»: «Вивчення ефективності неоад'ювантної поліхіміотерапії та променевої терапії в комплексному лікуванні раку органів травлення, дихання, репродуктивної системи» (2012-2014 рр., номер державної реєстрації 0112U005125) та «Значення клінічних, морфологічних та молекулярно-біологічних маркерів в діагностиці, прогнозуванні особливостей перебігу та результатів лікування раку органів репродуктивної системи та шлунково-кишкового тракту» (2015-2017 рр., номер державної реєстрації 0114U005548).

Наукова новизна і теоретична значимість роботи.

Вперше в Україні науково обґрунтовано і доведено значення редокс-факторів – супероксидного радикалу та оксиду азоту, як біологічних показників злякисного росту, визначено їх зв'язок з молекулярно-

біологічними особливостями РПК, які у сукупності визначають клінічний перебіг та індивідуальний прогноз пухлинної хвороби.

Вперше виконано комплексний аналіз змін рівня експресії і особливостей розподілу в пухлинній тканині молекулярно-біологічних маркерів ангіогенезу (ангіопоетину-2), апоптозу (Bax), проліферації (Ki-67), індукцйбельної форми NO-синтази (iNOS) під впливом різних схем неoad'ювантної терапії.

Визначено ряд молекулярно-біологічних маркерів, які вперше ідентифіковані в якості додаткових критеріїв для призначення ад'ювантної хіміотерапії хворих на РПК I-II стадій: рівень експресії ангіопоетину-2 > 49,0 ум. од. та Ki-67 > 51,0 ум. од. у пухлині до лікування, супероксид-генеруюча активність НАДФ·Н-оксидази нейтрофілів крові після 18-20 сеансу променевої терапії >0,31 нМ/10⁵ кл·хв.

Вперше встановлено особливості лікувального патоморфозу РПК після неoad'ювантної хіміопрменевої терапії на фоні радіомодифікації із застосуванням тегафуру, L-аргініну гідрохлориду порівняно із такими при стандартних методиках лікування, а також встановлено рівень NO-генеруючої активності в біоптаті пухлини >2,10 нМ/г·хв в якості позитивного предиктивного маркера ефективності зазначеного лікування.

Вперше показано, що комплексний аналіз особливостей супероксид-генеруючої активності в пухлині та екскреції 8-оксогуаніну з сечею у хворих на РПК через добу після першої фракції променевої терапії дозволяє сформувати прогноз радіочутливості пухлини та персоніфікувати лікувальну тактику на ранніх етапах лікування.

Практичне значення отриманих результатів та їх впровадження.

Автор обґрунтував доцільність застосування при лікуванні хворих на РПК в якості предиктивних та прогностичних критеріїв показників генерування пухлиною, тромбоцитами та нейтрофілами крові супероксидних радикалів та оксиду азоту, рівня експресії і динаміки пов'язаних з ними

молекулярно-біологічних маркерів Ангіопоетину-2, Ki-67, iNOS та Вах та інтенсивності екскреції окисних форм ДНК.

Проведені дослідження дозволили вперше розробити і впровадити новий спосіб радіомодифікації під час неоад'ювантної хіміопроменевої терапії хворих на РПК на основі перорального прийому тегафуру і системного введення L-аргініну гідрохлориду в якості субстрату для ендogenous синтезу оксиду азоту. Застосування полірадіомодифікації, згідно розроблених показів із врахуванням молекулярно-біологічних властивостей пухлини, дозволило покращити безпосередні та віддалені результати лікування хворих на РПК.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено в практику Івано-Франківського клінічного онкологічного диспансеру, Національного інституту раку МОЗ України, клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами, Коломийського міжрайонного онкологічного диспансеру.

За матеріалами дослідження отримано 2 патенти України на винахід і 1 – на корисну модель за способами лікування та прогнозування ефективності лікування хворих на РПК; отримані результати та рекомендації опубліковані у вигляді 2-х інформаційних листів про нововведення в системі охорони здоров'я.

Ступінь обґрунтованості та достовірності основних наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Дисертаційна робота базується на результатах клінічного спостереження та аналізі безпосередніх та віддалених результатів лікування 293 хворих на РПК. Хворі підлягали рандомізації на дослідні групи та перебували під спостереженням упродовж тривалого часу. Результати, які автор отримав у представленій роботі, отримані із застосуванням сучасних методів (загальноклінічні, інструментальні, рентгенологічні, гістоморфологічні, біохімічні, біофізичні, імунофлуоресцентний, статистичні та ін.). Аналіз результатів досліджень, показників ефективності лікування хворих на РПК проводився з допомогою статистичних пакетів Statistica v. 6.1 та GraphPad

Prism 6 for Windows. Загальна кількість залучених у дослідження хворих, частота, кількість та ретельність проведених тестів є достатніми для адекватної статистичної оцінки цифрових даних.

Таким чином, достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, винесених дисертантом на захист, базується на достатньому обсязі клінічних спостережень, використанні сучасних методів діагностики, обґрунтовується правильною методологічною побудовою дисертації і використанням сучасних методів статистичної обробки.

Всі наукові положення, висновки, рекомендації є обґрунтованими та логічно випливають з результатів проведених досліджень.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях та авторефераті. За матеріалами дисертації автором опубліковано 26 наукових статей у фахових журналах, рекомендованих ДАК України (з них 5 – у виданнях інших держав та вітчизняних, включених до міжнародних наукометричних баз); опубліковано 2 навчальні посібники та 2 інформаційні листи; 20 тез доповідей у збірках вітчизняних та міжнародних конференцій, конгресів та з'їздів; одержано 2 патенти України на винахід та 1 патент на корисну модель, які стосуються результатів дисертації. Усі основні положення дисертації викладені в наукових працях у повному обсязі.

Автореферат дисертації повністю відповідає її змісту, адекватно відображає зміст усіх розділів дисертації, висновки та практичні рекомендації.

Зауваження, які виникли під час аналізу роботи не носять принципового характеру і в жодній мірі не зменшують загальної позитивної оцінки дисертації.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Голотюка Володимира Володимировича на тему “Оптимізація окисно-відновного статусу у хворих на рак прямої кишки: молекулярні механізми ефективності комплексного лікування” є завершеним науковим дослідженням, у якому отримані нові науково-обґрунтовані

результати, що в сукупності вирішують важливу проблему клінічної онкології – оптимізацію лікування хворих на РПК шляхом персоніфікації лікувальної тактики з урахуванням окисно-відновного статусу пацієнтів, молекулярно-біологічного профілю пухлини та розробки нового методу радіомодифікації неoad'ювантної хіміопроменевої терапії хворих. Дисертація за актуальністю, теоретичним і практичним значенням, обсягом, формою та повнотою викладених наукових результатів цілком відповідає вимогам пунктів 9 та 10 "Порядку присудження наукових ступенів", затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.07 - онкологія.

Завідувач кафедри онкології
та медичної радіології
Львівського національного
медичного університету
імені Данила Галицького,
д. м. н., проф.

Фецич Т. Г.

Підпис проф. Фецич Т. Г. підтверджую: