

## ВІДГУК

офіційного опонента 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 теми.** Серед актуальних проблем клінічної онкології одне з чільних місць належить раку прямої кишки (РПК), захворюваність на який постійно зростає. Стагнація результатів лікування пацієнтів цієї групи означає неспроможність традиційних підходів та заходів забезпечити прогрес у вирішенні проблеми. Сьогодні вдалі наукові рішення розвиваються, у тому числі, по напрямкам, що розроблялися у даному дослідженні: пропонуються нові процедури модифікації проведення передопераційного спеціального онкологічного лікування з метою підвищення його ефективності, вибір плану лікування обумовлюється окисно-відновним статусом пухлини, асоційованими клініко-морфологічними та молекулярно-біологічними факторами.

Дисертація побудована за традиційним монографічним планом, викладена на 384 сторінках комп'ютерного набору, її структура складається з анотації, вступу, огляду літератури, 5 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів, 9 висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, з яких 91 слов'янськими і 302 - англійською мовами, двох додатків.

Анотація оформлена українською та англійською мовами згідно останніх вимог, містить перелік друкованих наукових робіт за авторством здобувача.

«Вступ» має усі відповідні підрубрики згідно вимог ДАК МОН України, що є достатньо інформативними і заповненими у чинному порядку.

Автор аргументує необхідність проведення даної роботи, викладає її мету і завдання, використаний клінічний матеріал і методи дослідження, змістовно викладаючи особливі застосовані методики.

У розділі 1 «Сучасні аспекти лікування хворих на рак прямої кишки і можливості прогнозування його ефективності (огляд літератури)» автором висвітлені питання захворюваності на РПК, проблематика лікування цієї хвороби в Україні та світі, клінічні, морфологічні та молекулярно-біологічні фактори прогнозу; описані особливості окремих параметрів окисно-відновного статусу у хворих на РПК та можливі шляхи його модифікації, зокрема значення супероксидного радикалу та NO в патогенезі пухлинного росту, механізми протипухлинної дії NO, біологічні ефекти окисно-модифікованої ДНК і діагностичне значення маркерів 8-oxodGu і 8-oxoG окисної модифікації ДНК.

У розділі 2 «Матеріал та методи дослідження» викладені клініко-морфологічна характеристика хворих на РПК, клініко-інструментальні методи обстеження (морфологічне дослідження біопсійно-операційного матеріалу прямої кишки, морфометричний та імунофлуоресцентний методи дослідження, методика спектрографії електронного парамагнітного резонансу та технологія Spin Traps, біохімічні методи дослідження), оцінка ефективності неоад'ювантної терапії, а також методи лікування хворих на РПК (методики НПТ і НХПТ хворих на РПК, хірургічне та ад'ювантне лікування), статистичний метод обробки.

У розділі 3 «Оцінка лікувального патоморфозу раку прямої кишки» розглянуто наступні питання: морфологічна характеристика РПК до лікування, характеристика лікувального патоморфозу цієї хвороби після НПТ, характеристика лікувального патоморфозу РПК після НХПТ із застосуванням фторафуру, характеристика лікувального патоморфозу РПК після НХПТ на фоні полірадіомодифікації із застосуванням фторафуру та донатора NO.

У розділі 4 «Експресія молекулярно-біологічних маркерів ангіопоетину-2, Вах, Ki-67, iNOS в пухлині та прилеглій слизовій оболонці прямої кишки у хворих на РПК, її зв'язок з клініко-морфологічними показниками та результатами лікування» розглянуті наступні питання: експресія маркера ангіопоетину-2, Вах, Ki-67, iNOS в пухлині та прилеглій кишці у хворих на РПК, зв'язок експресії імуногістохімічних маркерів Ангіопоетину-2, Вах, Ki-67 та iNOS з показниками ефективності лікування хворих на РПК.

У розділі 5 «Характеристика показників окисних модифікацій ДНК, білків і ліпідів у хворих на РПК під впливом різних схем неoad'ювантної терапії» висвітлені особливості утворення 8-охоG та 8-охоGu у хворих на РПК до лікування та під впливом різних схем неoad'ювантної терапії, особливості динаміки дієнових кон'югатів та малонового диальдегіду у хворих на РПК до лікування та під впливом різних схем неoad'ювантної терапії, особливості динаміки карбонільних похідних білків у хворих на РПК до лікування та під впливом різних схем неoad'ювантної терапії.

У розділі 6 «Характеристика окремих параметрів окисно-відновного статусу в пухлині та формених елементах крові у хворих на РПК, зв'язок з прогнозом захворювання» розглянуті наступні питання: активність НАДФ·Н-оксидази та iNOS тромбоцитів у хворих на РПК, активність НАДФ·Н-оксидази та iNOS лейкоцитів у хворих на РПК, супероксид-радикал- та NO-генеруюча активність в пухлині у хворих на РПК.

У розділі 7 «Аналіз безпосередніх та віддалених результатів лікування хворих на РПК» розглянуті безпосередні результати неoad'ювантної терапії хворих на РПК, характеристика хірургічного етапу лікування хворих на РПК та післяопераційних ускладнень, частота і характеристика рецидивів у хворих на РПК, віддалені результати після застосування різних схем комбінованого і комплексного лікування хворих на РПК, запропонована оптимізація лікувальної тактики в залежності від показників редокс-параметрів та пов'язаних з ними молекулярно-біологічних маркерів пухлини.

У синтетичному 8 розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» підсумовані наслідки проведених досліджень, здійснено детальний аналіз отриманих результатів та зіставлення їх з даними інших авторів. Висновки у кількості 9-ти відображають ідеї та сутність дисертаційної роботи, відповідають поставленим задачам і розкривають їх зміст.

Завершують дисертаційну роботу список використаних літературних джерел та два додатки: А – копії 8-ми актів впровадження, Б – список публікацій здобувача та відомості про апробацію результатів дисертації.

В основу дисертаційної роботи покладені результати комплексного лікування 293 хворих на аденокарциному прямої кишки. Виділені 4 групи пацієнтів, що об'єднані за використаними методами лікування.

Чимало уваги приділено у роботі імплементації даних цитофізіології, біохімії, молекулярної біології у клінічну практику задля побудови прогнозу, предикції наслідків специфічної терапії, отримання кращих віддалених онкологічних результатів. Дизайн дослідження передбачає використання цілеспрямовано отриманих патофізіологічно важливих відомостей щодо параметрів у хворих на рак прямої кишки, що існують ініціально та певним чином реагують на онкологічну терапію. Серед даних фундаментальних досліджень, отриманих автором, особливе місце займають ті, що характеризують ініціальний окисно-відновний стан пухлини, прилеглої тканини, формених елементів крові, підібраний комплекс молекулярно-біологічних маркерів у асоціації з клініко-морфологічними. Комплексний підхід до проблеми реакції пухлин на НПХТ та систематизація одержаних результатів морфологічного та імуногістохімічного досліджень дозволила дисертанту отримати нові наукові факти, які характеризуються науковою новизною і мають велике практичне значення.

**Наукова новизна** одержаних результатів полягає у тому, що автором на підставі власної розробленої оригінальної концепції проведене

раціональне комплексне послідовне і наступне фундаментальне вивчення теоретичних основ окисно-відновного статусу у хворих на аденокарциному прямої кишки із клінічним випробуванням застосування отриманих нових наукових даних. Спочатку виконані фундаментальні дослідження окисно-відновних процесів у зв'язку з онкологічним статусом з отриманням прогнозовано клінічно значущих позитивних наслідків, на основі яких запропоновані нові фактори прогнозу і предикції, розпрацьовані заходи оптимізації їх комплексного або комбінованого лікування. По тому, проведене відповідне удосконалене комбіноване та комплексне лікування хворих на рак прямої кишки, що принесло також прогнозовано значущі нові кращі результати. Таким чином, завдяки винайденим та розробленим новаціям, запропоноване нове бачення вирішення проблеми шляхом використання передбачувано високоефективних розроблених суттєво удосконалених підходів та заходів індивідуалізованого лікування.

**Практичне значення роботи.** Одержані результати мають велике практичне значення для прогнозу та предикції, відповідно, клінічного перебігу та дієвості спеціального онкологічного лікування аденокарциноми прямої кишки у хворих, які підлягають радикальним операціям. Індивідуальне планування комбінованого або комплексного лікування цієї групи хворих обумовлюється визначенням об'єктивних показників, асоціацій з чутливістю або резистентністю пухлини до променевої і цитостатичної терапії, клініко-морфологічними та молекулярно-біологічними особливостями пухлин. Показана важливість оцінки результатів лікувального патоморфозу для побудови прогнозованої тактики лікування, фактором найбільш сприятливого прогнозу є лікувальний патоморфоз IV ступеня. Охарактеризовані також фактори несприятливого прогнозу, серед яких виділені клінічні та молекулярно-біологічні. Одержані результати та їх обґрунтування є суттєвою підставою для впровадження в практику диспансерів та інститутів онкологічного профілю, що без сумніву буде

сприяти підвищенню ефективності лікування хворих на аденокарциному прямої кишки.

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

Рецензована дисертаційна робота виконана за планом наукової тематики ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» і є фрагментом науково-дослідних робіт за темами: «Вивчення ефективності неoad'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).

**Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях та авторефераті.** Основні положення дисертації викладені у 56 наукових працях, у тому числі у 26 статтях, 20 тезах доповідей у збірках вітчизняних та міжнародних наукових форумів; 2 навчальних посібниках та 2 інформаційних листах; одержано 2 патенти України на винахід та 1 патент на корисну модель. 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.

Загалом, результати дисертаційного дослідження Голотюка В.В., характеризуються актуальністю і мають вагомим значення для онкологічної клініки, а саме для предикції ефективності неoad'ювантної цитостатичної та передопераційної променевої терапії раку прямої кишки, використанні донатора оксиду азоту у рамках проведення комплексного лікування хворих, особливо у передопераційному періоді. Робота вирішує на сучасному етапі розвитку онкології теоретично і практично проблему покращення результатів

індивідуалізованого лікування раку прямої кишки з урахуванням окисно-відновного статусу. Одержані результати безумовно є суттєво новими, достовірними, свідчать про ефективність та безпечність авторських впроваджень. Робота має значну науково-теоретичну та науково-практичну новизну. У зв'язку із вище викладеним, результати дослідження потребують подальшого широкого впровадження у практичну роботу онкологічних закладів з метою оптимізації проведення неоад'ювантної та ад'ювантної терапії.

Позитивно оцінюючи дану дисертаційну роботу у цілому, хочу зробити зауваження і задати питання.

Зауваження:

1. В опублікованих статтях мікрофотографії не містять необхідних позначок, а частина мікрофотографій, виконаних при конфокальній мікроскопії, є чорно-білими, що не дозволяє їх читати.
2. Рівень закордонних видань, у яких опубліковані результати дослідження, міг би бути вищим.
3. Публікації автора за номерами 1, 2, 12, 13 та 19 є далекими від змісту дослідження.
4. У роботі містяться окремі стилістичні та орфографічні неточності. Наприклад, автор паралельно використовує термін «виживання» та «виживаність», традиційне вітчизняне визначення «неоад'ювантної» терапії та те, що зустрічається у теперішніх міжнародних публікаціях.

Запитання:

Чи вважаєте Ви етично прийнятним використання у сформованих групах хворих схем лікування різної онкологічної потужності?

Висунуті зауваження і питання не мають принципового значення і не зменшують загальної позитивної оцінки проведеного дослідження.

## ЗАКЛЮЧЕННЯ

Мета дослідження досягнута, його задачі у належний спосіб повністю виконані. За актуальністю, обсягом клінічного матеріалу, застосованими сучасними методами дослідження, отриманим високим клінічним результатом, науково-теоретичною новизною, великою практичною значимістю, самостійністю, завершеністю і оригінальністю дисертаційна робота Голотюка Володимира Володимировича «Оптимізація окисно-відновного статусу у хворих на рак прямої кишки: молекулярні механізми ефективності комплексного лікування», представлена на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук зі спеціальності 14.01.07 – онкологія, відповідає обраній спеціальності і вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року №567 щодо докторських дисертацій, а її автор В.В. Голотюк заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук.

**Завідувач кафедри онкології**

**Національної медичної академія післядипломної освіти**

**імені П.Л. Шупика МОЗ України**

**доктор медичних наук, професор**

**С. Д. Мясоєдов**