

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА,

доктора медичних наук, Стаховського Олександра Едуардовича
на дисертацію Годован Наталії Леонідівни
«Клініко-функціональні особливості кардіотоксичності
доксорубіцину за системного та внутрішньоміхурового введення на тлі
поверхневого раку сечового міхура (експериментально-клінічне
дослідження)», що була подана в спеціалізовану вчену раду ДФ
05.600.046, що утворена наказом МОН України № 1446 від 28.12.2021р.
для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття
наукового ступеню доктора філософії галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за
спеціальністю 222 «Медицина»

Актуальність теми

Рак сечового міхура займає (PCM) до 72 % серед усіх новоутворень сечової системи. Особливої уваги заслуговує поширеність патології та її тенденція до зростання в промислово-розвинутих країнах світу, здебільшого серед осіб молодого, працездатного віку. Збільшення чисельності хворих на рак сечового міхура в Україні має особливе значення у зв'язку з аварією на ЧАЕС. За прогнозами тенденція до зростання захворюваності буде зберігатись. Переважна більшість пухлин сечового міхура діагностуються на ранніх поверхневих стадіях і думки науковців всього світу спрямовані на методи профілактики рецидивування та прогресування захворювання в більш інвазивні та потребує радикальних методів лікування стадії. У представленій до рецензії роботі автор зфокусувала дослідження саме на групі пацієнтів, які після встановлення діагнозу поверхневого PCM отримували лікування з метою зниження ризику рецидиву або прогресування.

Переважна більшість пацієнтів з неагресивними пухлинами, що не інвазують м'язевий шар сечового міхура в післяопераційному періоді проходять просте спостереження, без спеціального лікування. Категорії пацієнтів у яких виявили пухлини високого ризику, - ті що мають вищий потенціал до рецидивування або прогресії потребують ад'ювантної хіміотерапії, для зниження ризику рецидиву. Введення хіміопрепарату доксорубіцину внутрішньовенно може спричинити побічні дії, однією з яких є кардіотоксичність, вивченням якої і присвячена робота дисертанта.

Основними факторами, які підвищують ризики розвитку кардіотоксичності на фоні застосування доксорубіцину відносять режим проведення хіміотерапії, вік пацієнта, індекс маси тіла, гіподинамію, ожирінні та наявність супутніх серцево-судинних захворювань.

Вивчення вихідних параметрів серцево-судинного статусу пацієнта, динамічне спостереження за показниками впродовж лікувального процесу та оцінка швидкості розвитку індикаторів кардіотоксичності з вчасною реабілітацією пацієнтів є проблемою, яка є актуальною як у науковому та і у практичному аспектах.

Зв'язок дисертації з науковими програмами, темами, планами

Робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті ім. М. І. Пирогова і є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри променевої діагностики, променевої терапії та онкології «Оптимізація методів діагностики та лікування хворих на злоякісні новоутворення» (№ державної реєстрації 0119U100747).

Ступінь обґрунтованості положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна, повнота викладення в опублікованих працях.

Робота була направлена на оптимізацію комплексного лікування поверхневого рак сечового міхура шляхом експериментального обґрунтування кардіобезпечності серійного внутрішньоміхурового

застосування доксорубіцину на основі вивчення морфофункціонального стану серця, біохімічних та електрофізіологічних параметрів функціонування міокарду.

Дисертантом було обрано пріоритетні завдання, які підлягали розв'язанню під час виконання наукового дослідження:

1. Оцінити частоту рецидивів та стан серцево-судинної системи у мешканців Вінницької області з поверхневим раком сечового міхура після хірургічного лікування, які отримували системне (в/в) та локальне введення доксорубіцину на основі ретроспективного аналізу карт обстеження пацієнтів.

2. Удосконалити та апробувати експериментальну модель для серійного внутрішньоміхурового введення лікарських засобів у щурів.

3. Визначити біохімічні параметри функціонування міокарду щурів за системної та локальної хіміотерапії доксорубіцином.

4. Вивчити вплив системної та локальної хіміотерапії доксорубіцином на основні показники електричної активності серця щурів за даними ЕКГ.

5. Оцінити морфологічні зміни міокарда щурів за серійного системного та локального введення доксорубіцину.

В роботі дуже багато уваги зосереджено на дослідженні особливостей розвитку доксорубіцинової кардіотоксичності у пацієнтів на РСМ за умови різних методів лікування. Також в експерименті проведена оцінка змін зміни серцево-судинної системи в умовах системного та локального серійного застосування доксорубіцину.

Об'єктом дисертаційної роботи була кардіотоксичність, спровокована доксорубіцином у пацієнтів з поверхневим раком сечового міхура за умови системної та локальної хіміотерапії, а предметом дослідження були динаміка показників ЕКГ та біохімічних маркерів деструкції міокарда у хворих з раком сечового міхура при різних способах

введення ад'ювантної хіміотерапії. Динаміка змін морфофункціонального стану серця щурів за умови локального та системного введення доксорубіцину.

Основними методами, які використовувались у проведеному дослідженні, були: загальноклінічні методи (для оцінки стану хворих на рак сечового міхура); ретроспективне опитування та вивчення амбулаторних карт пацієнтів; інструментальні методи (ЕКГ, ультразвукова діагностика); біохімічні методи дослідження (дослідження основних маркерів деструкції міокарду [АЛТ, АСТ, КФК]); експериментальні методи, (створення моделі серійного введення доксорубіцину в сечовий міхур); морфологічні методи (визначення об'єму камер серця, товщини та структури міокарда за умов щотижневого (протягом 5 діб) локального та системного введення доксорубіцину); математичні методи для статистичної обробки отриманих результатів.

Одержані здобувачем результати є достовірними та об'єктивними. Дисертаційна робота виконана на достатньому клінічному (94 хворих з поверхневими формами раку сечового міхура) матеріалі. Велику частину роботи займає експериментальне дослідження, яке проведено на 341 щурів жіночої статі. Всі експериментальні дослідження були проведені згідно з правилами гуманного відношення до експериментальних тварин та затверджені комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету (протокол № 9 від 25.10.2021 р.) і Міжнародних вимог про гуманне поводження з тваринами.

Дослідження з позиції методології побудовані коректно, проведено на високому сучасному методологічному і методичному рівні, відповідно до критеріїв доказової медицини. В роботі використано сучасні та адекватні методи дослідження, статистичний аналіз матеріалу проводився за

допомогою стандартних методів із застосуванням пакету прикладних програм «MS Excel XP» та «Statistica SPSS 10.0 for Windows».

Наукову новизна дослідження полягає у тому, що отримані результати доповнюють існуючі уявлення про розвиток кардіотоксичності у пацієнтів, що лікуються доксорубіцином. Вперше були проаналізовані дані щодо епідеміології та клініко-функціональних проявів розвитку кардіотоксичності у пацієнтів Подільського регіонального центру онкології, хворих на рак сечового міхура після системного та одноразового внутрішньоміхурового введення доксорубіцину. З практичної точки зору на основі результатів дослідження можливо прогнозувати появу симптомів враження серця серед чоловіків та жінок, хворих на РСМ за умови відсутності серцево-судинної патології в анамнезі, а також встановити вікові групи ризику у пацієнтів які в складі післяопераційної поліхіміотерапії отримують доксорубіцин.

У роботі вперше розроблена методика серійного локального застосування доксорубіцину в умовах експерименту, удосконалено методику більш оптимальної та ефективної постановки постійного катетера у щурів для щотижневого введення хіміопрепаратів. Вперше розроблений метод пункції сечового міхура у щурів за допомогою контрастування порожнини сечового міхура для забору сечі та введення необхідних препаратів.

У ході роботи вперше виготовлений та запатентований катетер для серійного внутрішньоміхурового введення лікарських засобів та промивання порожнини міхура, що являє собою поліпропіленову трубку, на кінці якої знаходиться елемент, який фіксує катетер у порожнині міхура на будь-який час. Пріоритетність цих досліджень підтверджено патентами України (№№ 138090, 138091, 138092, 138093, 138094, 139761).

Вперше експериментально доведено, що ступінь виразності патобіохімічних змін в міокарді за серійного внутрішньоміхурового введення доксорубіцину є статистично меншою за такі, що розвиваються за його системного внутрішньовенного введення, про що свідчать зміни біохімічних маркерів запального процесу в міокарді, показників процесів ремоделювання сполучної тканини, показників оксидативного та нітрозативного стресу та показників цитолізу кардіоміоцитів (сироваткові активності КФК, ЛДГ та АСТ вірогідно не відрізняються від контролю).

Встановлено, що локальне застосування хіміопрепарату, на відміну від системного, не супроводжується вірогідними змінами на ЕКГ.

Вперше показано, що морфологічні ознаки ураження тканини міокарда та п'ятиразового внутрішньоміхурового введення доксорубіцину є суттєво меншими, аніж за його системного введення. Ознаки дилатаційної кардіоміопатії (ширина порожнин правого та лівого шлуночків серця) за локального шляху введення доксорубіцину були в 2,1 та 1,47 рази меншими, ніж за внутрішньовенного введення хіміопрепарату.

Практичне значення отриманих результатів обґрунтовано доцільність застосування внутрішньоміхурової ад'ювантної хіміотерапії доксорубіцином для зменшення проявів кардіотоксичності у пацієнтів на рак сечового міхура. Експериментально аргументовано безпечність внутрішньоміхурового серійного застосування доксорубіцину, що може знизити прояви кардіотоксичності та покращити ефективність лікування.

Отримані результати впроваджено в клінічну практику консультативного диспансерного та терапевтичного відділень Вінницького обласного спеціалізованого клінічного диспансеру радіаційного захисту населення, Центрального військового клінічного санаторію «Хмільник», кардіологічного відділення Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова. Результати роботи використовуються в навчальному процесі на кафедрі внутрішньої медицини медичного факультету №2 та кафедрі

внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Розглядаючи *особистий внесок дисертанта* необхідно відмітити, що автором особисто обґрунтовано актуальність, сформульовано мету та завдання представленого дослідження, проведено огляд літератури за темою дисертації, здійснено патентно-інформаційний пошук, на підставі чого окреслено напрямок наукового дослідження. Особисто проведений ретроспективний аналіз карт обстеження пацієнтів. Автором здійснено статистичну обробку, проаналізовано та узагальнено отримані дані, написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки та розроблені практичні рекомендації. Автором також була здійснена підготовка матеріалів, що висвітлюють результати досліджень, для їх публікацій.

Результати та основні положення дисертаційного дослідження повністю викладені в 15 наукових працях, з них: 4 статті, одна з яких опублікована в журналі, що входить до переліку країн Організації економічного співробітництва та розвитку (ОЕСР), решта 3 – у провідних фахових виданнях України. Результати роботи представлені у 4 тезах доповідей. Наукова новизна отриманих даних підтверджена 7 патентами на корисну модель.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому та ідентичності змісту автореферату й основних положень дисертації.

Структура та оформлення дисертації відповідають «Основним вимогам до дисертацій та авторефератів дисертацій» ДАК України. Дисертаційну роботу викладено українською мовою на 188 сторінках. Дисертація складається з анотації, переліку умовних скорочень, вступу, аналітичного огляду літератури, розділу з описом карт обстеження пацієнтів та методів експериментального дослідження, 3 розділи власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних

рекомендацій, списку використаних літературних джерел, що включає 242 найменування (з них 229 латиницею), додатків. Робота ілюстрована 13 таблицями та 42 рисунками.

В анотації, у відповідності до існуючих вимог, українською та англійською мовами викладені найбільш важливі результати дослідження, зазначена їх наукова новизна, наведений список публікацій здобувачки за темою дисертації з поділом на наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації та наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

У переліку умовних позначень, символів, скорочень та термінів наведені усі умовні позначення, використані у тексті дисертації з їх розшифровкою.

Вступ викладений на 7 сторінках, де стисло висвітлено сучасний стан проблеми, що вивчається, мета роботи, дана характеристика об'єкту та предмету дослідження, представлені завдання та методи дослідження, викладені наукова новизна і практичне значення одержаних результатів, впровадження результатів дослідження в практику, особистий внесок здобувача, де проведена апробація результатів дисертації, наведені публікації.

Мета сформульована досить чітко, відповідає назві роботи. Виконання переліку поставлених завдань сприяє досягненню поставленої мети. Чітко визначені об'єкт та предмет дослідження.

Розділ 1 «Огляд літератури» складається з чотирьох підрозділів. Перший підрозділ присвячений висвітленню епідеміології раку сечового міхура (РСМ) в Україні та світі. У другому підрозділі приведені дані про сучасні підходи до фармакотерапії та про роль антраглікозидних антибіотиків в комплексному лікуванні РСМ. Третій підрозділ містить інформацію про структурні та функціональні зміни міокарду на тлі

розвитку доксорубіцинової кардіоміопатії, та про шляхи корекції порушень з боку серцево-судинної системи. Четвертий підрозділ присвячений обґрунтуванню доцільності локального застосування доксорубіцину при лікуванні РСМ . В цілому складається враження, що авторка досконально вивчила цю проблему перед безпосереднім початком дослідження за темою дисертаційної роботи.

Розділ 2 «Матеріали, моделі та методи дослідження» складається із 5 підрозділів. Даний розділ присвячено описанню критеріїв відбору пацієнтів, змісту карт обстеження. Проведений опис клінічних та інструментальних методів обстеження пацієнтів на рак сечового міхура.

Для вирішення поставлених завдань проаналізовано 482 карт обстеження пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні в Подільському регіональному центрі онкології з діагнозом РСМ. Надалі проведений відбір за чіткими критеріями та розподіл на три групи за типами проведеного лікування: контрольна група (35 пацієнтів), досліджувана група 1 (26 осіб) яким було проведено хіміотерапія доксорубіцину системно, та досліджувана група 2 – пацієнти яким доксорубіцин вводився локально.(33 пацієнти). Чітко представлені критерії включення та виключення хворих з дослідження. Засвідчена відповідність проведеного дослідження основним біоетичним та морально-правовим нормам згідно чинних нормативних документів та законам України. Комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (протокол № 9 від 02.11.2017 р. та протокол № 9 від 25.10.2021) встановлено, що проведені дослідження не суперечать основним біоетичним нормам Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977), відповідним положенням ВООЗ та законам України. Усі обстеження проведено при наявності інформованої згоди учасників дослідження.

У роботі використані сучасні біохімічні, імуноферментні та статистичні методи дослідження.

Розділ 3 «Стан серцево-судинної системи у хворих на поверхневий рак сечового міхура та частота його рецидивування за умов системного та локального введення хіміотерапії (ретроспективний аналіз карт обстеження пацієнтів» складається із 4 підрозділів. Автор визначає статеві та вікові особливості захворюваності на РСМ після хірургічного та комбінованого лікування. Проводить оцінку стану серцево-судинної системи за даними скарг, інструментального дослідження (ЕКГ та УЗД серця), та на основі біохімічних маркерів ранньої та віддаленої деструкції міокарду.

Встановлено, що захворюваність на рак сечового міхура серед мешканців Вінницької області розподілились наступним чином: 85,65% складала чоловіки та у 15,35% випадків були жінки. Встановлено що половина групи пацієнтів які отримували тільки хірургічне лікування мали рецидив впродовж першого року, однак при комбінованому лікуванні (хірургічне та хіміотерапевтичне лікування) відсоток рецидиву був 34,8%. Також визначено що в даному дослідженні переважають пацієнти з вікової групи – похилого віку. Встановлено, що пацієнти в групі з системним введенням значно частіше (на 12,53 %) відмічали скарги з боку серцево-судинної системи, ніж пацієнти, які отримували доксорубіцин внутрішньоміхурово. При оцінці ЕКГ параметрів у пацієнтів з системним застосуванням доксорубіцину виявились зміни характерні антраглікозидній інтоксикації: підвищення ЧСС у групі пацієнтів які отримували доксорубіцин системно на 10,03%, а наприкінці курсу лікування достовірно відрізнявся від показника ЧСС в групі контролю. Також звертає на себе увагу той факт, що тривалість комплексу QRS у пацієнтів після п'ятиразового курсу хіміотерапії збільшилась на 17,6%. При дослідженні УЗД параметрів у пацієнтів досліджуваних груп

виявилось: показник КДО (кінцевий діастолічний об'єм) в групі пацієнтів, які отримували доксорубіцин системно, зріс на 32,47% по відношенню до вихідних значень в даній групі та статистично достовірно відрізнявся від аналогічного показника групи контролю, різниця становила 42,15%; КСО наприкінці лікування зріс більше, ніж у 2 рази на противагу пацієнтам, які отримували доксорубіцин внутрішньоміхурово, - ці показники були в межах норми. При вимірюванні фракції викиду було відмічено, що середній показник фракції викиду у пацієнтів, які отримували системно доксорубіцин, цей показник статистично ($p < 0.001$) зменшився на 17.64% порівняно з контролем та з таким показником на початку лікування. Натомість у пацієнтів, які отримували доксорубіцин внутрішньоміхурово, ФВ не змінювалась ні до ні після лікування та майже не відрізнялась від контрольної групи пацієнтів, які не отримували доксорубіцин. Основні положення даного розділу достатньо представлені в 1 статті та 1 тезах.

Розділ 4 «Біохімічні та електрофізіологічні параметри функціонування міокарду щурів за системної та локальної хіміотерапії доксорубіцином» складається із 4 підрозділів. Дисертантка досліджує вплив, системної та локальної, хіміотерапії доксорубіцином на процеси фіброгенезу, явища запалення та апоптозу в міокарді щурів, а також, маркери ендотеліальної дисфункції, нітрозативного та оксидативного стресу. Крім того авторка досліджує біохімічні параметри цитолізу кардіоміоцитів та параметри ЕКГ, за умови системної та локальної хіміотерапії.

В розділі 4 автором встановлено, що експериментальна системна хіміотерапія доксорубіцином в міокарді щурів викликає розвиток запального процесу (вміст TNF- α зростає на 50 %, $p < 0,01$, відносно контролю), ремоделювання сполучної тканини (рівень вільного гідроксипроліну збільшується на 73 %, $p < 0,01$), ендотеліальної дисфункції (активність eNOS зменшується на 44,2 %, $p < 0,01$), а також відмічається

індукція апоптозу (рівень каспази-3 зростає в 7,6 рази, $p < 0,01$), оксидативного (вміст малонового діальдегіду та карбонільних груп протеїнів збільшується відповідно в 3,75 та 2,22 рази, $p < 0,01$) та нітрозативного стресу (активність iNOS зростає в 2,1 рази, $p < 0,01$), що супроводжується розвитком цитолізу кардіоміоцитів (достовірне зростання в сироватці крові активностей ферментів КФК, ЛДГ та АСТ на 29,2-75,9 % ($p < 0,05$), порівняно з контролем. За локального серійного введення доксорубіцину виразність вказаних патофізіологічних та молекулярних порушень є вірогідно меншою, порівняно з системним введенням хіміопрепарату та не спричиняє виразного кардіоміоцитолізу (сироваткові активності КФК, ЛДГ та АСТ вірогідно не відрізняються від контролю). Поряд з цим використання системної хіміотерапії доксорубіцином спричиняє порушення електричної активності серця, що виявляється у вірогідному зростанні ЧСС на 39,5 % ($p < 0,05$), розширенні комплексу QRST на 36,1 % ($p < 0,05$) та зменшенні амплітуди зубця R на 62,2 % ($p < 0,05$), відносно показників контрольної групи. У той же час локальне застосування хіміопрепарату не супроводжується вірогідними змінами на ЕКГ. Основні положення даного розділу достатньо представлені в 2 тезах.

Розділ 5 «Морфологічні зміни міокарду щурів за умови серійного системного та внутрішньоміхурового застосування доксорубіцину» складається із 4 підрозділів. Розглядаються результати морфологічного дослідження структурних змін в міокарді щурів за умови щотижневого серійного системного та локального введення доксорубіцину.

За результатами досліджень встановлено, що системне внутрішньовенне введення доксорубіцину супроводжувалось прогресуючими морфологічними змінами міокарда, у вигляді інтерстиціального набряку (розширення зони пери- та ендомізійу), порушеннями гемомікроциркуляції, гіпертрофії частини кардіоміоцитів, на

фоні їх загальної гіпотрофії, інтерстиціального фіброзу, збільшення обох шлуночків серця, що свідчить про розвиток дилатаційної кардіоміопатії. При застосуванні внутрішньоміхурового способу хіміотерапії на кінець експерименту у тварин, гістоморфологічно, також зберігалися патологічні зміни міокарду (розлади кровообігу з явищами стромального, так і внутрішньо-клітинного набряку, патологічно змінені кардіоміоцити, розсіяні лімфо-гістіоцитарні елементи та вогнищевий фіброз в стромі), проте ступінь їх виразності та поширеності була значно меншою. Ширина порожнини правого та лівого шлуночків серця у тварин з системним введенням доксорубіцину перевищувала такі показники контрольної групи в 5,7 та 4,59 рази ($p < 0,05$), тоді як за серійного локального внутрішньоміхурового введення – лише в 2,71 та 3,12 рази, відповідно ($p < 0,05$). Основні положення даного розділу висвітлені в 2 статтях та 2 тезах.

Розділ 6 В даному розділі дисертантка підсумовує отримані дані, зіставляє їх з відомими літературними джерелами, висловлює власні судження, аналізує та узагальнює результати. Цей розділ позбавлений зайвої інформації. В розділі підбито підсумок виконаної роботи, чітко підсумовано все нове, що автору вдалося досягти.

Висновки по суті характеризують наведені результати роботи, відповідають поставленій меті і завданням. Всього у дослідженні сформульовано 5 висновків, які повністю відповідають завданням дослідження.

Список використаних джерел наукової літератури містить 208 найменувань, з яких 13 викладені кирилицею та 195 – латиницею.

Додатки містять наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації та наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації; акти впровадження результатів дисертаційного дослідження у лікувальну роботу Подільського

регіонального центру онкології, урологічного віддеління, навчальний процес, наукову роботу профільних кафедр вищих державних медичних навчальних закладів України (загалом 3 акти впровадження). Наукова новизна отриманих даних підтверджена 7 патентами на корисну модель.

Таким чином, дисертація побудована за класичною схемою, містить усі необхідні розділи і в цілому є завершеною науковою працею.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Отримані при виконанні дисертаційної роботи результати мають суттєве значення для сучасної медицини мають стати підґрунтям для подальших наукових досліджень в області лікування поверхневих пухлин сечового міхура. Результати роботи ще раз підтверджують ефективність локального застосування хіміотерапевтичних агентів антациклінового ряду та їх перевагу для зниження показника рецидивування за умови інтравезикального застосування.

Зауваження щодо змісту та оформлення дисертації

Принципових недоліків та зауважень щодо змісту та оформлення дисертації не виявлено . Окремі зауваження, що виникли в процесі рецензування, не впливають на загальну позитивну оцінку роботи:

- 1) В критеріях включення, що вказані на сторінці 46 роботи прописаний віковий критерій : «Вік від 45-75 років», але беручи до уваги таблицю 3.3 і розподіл по віковим групам то вік не збігається і ці друкарські помилки треба виправити.
- 2) В таблицях 5.1-5.4 узагальнюються результати отримані в експериментальному дослідженні, але в текстовій частині відсутні посилання на ці таблиці.

Відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Годован Наталії Леонідівни «Клініко-функціональні особливості кардіотоксичності доксорубіцину за системного та внутрішньоміхурового введення на тлі поверхневого раку сечового міхура (експериментально-клінічне дослідження)» є самостійним, завершеним науковим дослідженням, яке в цілому заслуговує позитивної оцінки. Принципових недоліків щодо структури, змісту, оформлення, обсягу, науково-теоретичного та практичного значення, висновків представлена робота не має.

Необхідно зазначити, що в тексті дисертації трапляються поодинокі стилістичні та друкарські помилки. Деякі розділи роботи перевантажені таблицями і малюнками, а розділ огляд літератури можна було б доповнити інформацією про світовий досвід і ефективність системного застосування хіміопрепаратів у пацієнтів з неінвазивними пухлинами сечового міхура.

Рецензент:

Старший науковий співробітник відділення
Пластичної та реконструктивної онкоурології
Національного інституту раку,
доктор медичних наук

