

## ВІДЗИВ

офіційного опонента доктора медичних наук,  
завідувача кафедри фармакології ВДНЗ України «Буковинський державний  
медичний університет» професора Заморського Ігоря Івановича на дисертацію  
Шевчук Оксани Олегівни «Обґрунтування застосування нових вуглецевих  
ентеросорбентів та препаратів гранулоцитарного колонієстимулюючого  
фактора для мінімізації побічних реакцій протипухлинних лікарських засобів»,  
подану в спеціалізовану вчену раду Д.26.550.01 при  
ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»  
для офіційного захисту на здобуття наукового ступеня  
доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія

**1. Актуальність обраної теми дисертації.** За останні роки спостерігається загальне збільшення вагомості захворювань, що пов'язаних з онкопатологією: за 100 років за рівнем захворюваності та смертності в світі онкопатологія перемістилася з десятого місця на друге, поступаючись лише хворобам серцево-судинної системи. За даними ВООЗ щороку різні форми раку діагностуються у 10 млн. людей, та, як прогнозує ВООЗ, смертність від раку до 2030 року зросте на 45% у порівнянні з сучасними показниками.

Крім того, онкопатологія має важливе соціально-економічне значення, адже більшість осіб, які хворіють, є працездатного віку, вона призводить до зростання інвалідизації населення. Злоякісні новоутворення разом із хворобами системи кровообігу є визначальними у здоров'ї населення України, враховуючи те, що вони зумовлюють 12% випадків у структурі смертності та 26% у структурі інвалідизації населення. Питома частка онкологічної патології серед причин смерті в осіб працездатного віку становить 14% у чоловіків та 29% у жінок. Практично кожен другий має шанси зустрітися протягом життя з цим діагнозом.

Україна знаходиться на другому місці в Європі за темпами поширення раку. За даними Національного інституту раку щорічно в Україні більше 160 тис. людей дізнаються, що вони онкохворі. Щороку від раку помирають близько 90 тис. осіб, з них 35% це люди працездатного віку. Щодня в Україні захворюють на рак 450 людей, з них гинуть майже половина – 250 осіб.

Щогодина реєструється понад 20 нових випадків захворювання, а 10 жителів України помирають від раку. Злоякісні новоутворення вражають в Україні кожного четвертого чоловіка і кожену шосту жінку. Ризик розвитку онкологічних захворювань становить 27,7% для чоловіків і 18,5% для жінок.

Високий рівень захворюваності на злоякісні новоутворення населення України та висока частка цієї патології у структурі смертності населення вимагає нових підходів до розробки способів та методів профілактики, раннього виявлення та ефективного лікування. У досягненні та збереженні позитивних результатів лікування таких хворих важливу роль відіграє вчасно застосована та адекватна супровідна терапія, що включає боротьбу з інфекційними та геморагічними ускладненнями, трансфузійну та детоксикаційну терапію. Існуюча тенденція зростання поширеності, захворюваності, смертності та інвалідизації від злоякісних новоутворень та низький рівень виживаності в Україні свідчать про необхідність удосконалення всіх ланок протиракової боротьби. Ринок препаратів для лікування злоякісної патології надзвичайно динамічний: нові препарати, різні схеми їхнього поєднання, проте, запобігти або передбачити заздалегідь побічні ефекти такого лікування дуже складно. Загальновідомим фактом застосування цитотоксичних препаратів є розвиток мієлотоксичності, для запобігання якої застосовують рекомбінантні колонієстимулювальні фактори, які також не позбавленні своїх небажаних ефектів. Тому актуальними та доцільними є пошуки ефективних препаратів для мінімізації побічних реакцій протипухлинних лікарських засобів, чому і присвячена робота Шевчук О. О.

**2. Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.** Дисертаційна робота є фрагментом тем комплексних науково-дослідних робіт кафедри фармакології з клінічною фармакологією Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського «Встановлення ефективності препаратів метаболічного типу дії та ентеросорбції при патологічних процесах різної етіології» (№ державної реєстрації 0113U001246, 2013-2015 рр.), «Фармакологічні та

фармакогенетичні аспекти протекторного впливу імунобіологічних препаратів, ентеросорбентів, речовин природного та синтетичного походження за різних патологічних станів» (№ державної реєстрації 0116U004148, 2016-2018 рр.), та НДР загальноакадемічного конкурсу науково-технічних проектів та розпорядження Президії НАН України від 27.02.2013 №133, Договір № 2.2.5.380 від 01.03.2013 р. «Розробка та оптимізація технології захисту кісткового мозку від цитостатичної мієлодепресії на основі комплексного застосування мас-фрактальних вуглецевих ентеросорбентів та гранулоцитарного колонієстимулюючого фактору», а дисертант є співвиконавцем цих НДР.

**3. Новизна дослідження та одержаних наукових результатів.** У роботі отримано нові дані і поглиблено існуючі уявлення про механізми розвитку побічної дії протипухлинних лікарських засобів в експерименті та доведено можливість її ефективної корекції за допомогою ентеральної сорбційної терапії з застосуванням вітчизняних гранульованого вуглецевого орального адсорбенту Карболайн та гранульованого вуглецевого адсорбенту С2, особливо з одночасним застосуванням препаратів гранулоцитарного колонієстимулювального фактору.

Вперше доведено, що волокнистий вуглецевий ентеросорбент Карболайн зменшує системні токсичні ефекти алкілюючого засобу цисплатину та проявляє нефропротекторний ефект. Продемонстровано, що сумісне застосування Карболайну з цитостатиком цисплатином сприяє проростанню сполучною тканиною перевивної карциноми Герена.

Уперше показано, що спеціально розроблений ентеросорбент С2, який є аналогом гемосорбенту ГСГД (гемосорбенту гранульованого делігандизуючого), переважає за мієлопротекторним ефектом типовий ентеросорбент С1, аналога вуглецевого гемосорбенту підвищеної міцності СКН. При цьому на моделі мієлодепресії у щурів, індукованої внутрішньовенним введенням потужного алкілувального препарату мелфалану, встановлено переваги мієлопротекторної дії ентеросорбенту С2, що відбувалося

на фоні різкого пригнічення оксидативного стресу та суттєвої активації антиоксидантної системи. мієлопротекторний ефект, що і циклічне введення філграстиму та його аналога рекомбінантного гранулоцитарного колонієстимулювального фактору. Водночас застосування комбінації ентеросорбенту С2 та гранулоцитарного колонієстимулювального фактору продемонструвало потенціювання мієлопротективних впливів застосованих препаратів. Ці позитивні зміни відбувалися на тлі помітних нефро- та кардіопротекторних ефектів, зокрема при субхронічній доксорубіциновій кардіотоксичності, зниження показників оксидативного стресу та ступеня ендогенної інтоксикації, покращення структурної організації досліджених внутрішніх органів (печінки, нирок, селезінки, тонкої кишки), що запобігало летальності експериментальних тварин. Уперше доведено гонадопротекторний ефект досліджуваної комбінації засобів, що проявлялося суттєвим покращенням гістоструктури гонад у самців при застосуванні мелфалану та доксорубіцину.

Уперше показано, що вітчизняний препарат рекомбінантного гранулоцитарного колонієстимулюючого фактору за своєю протекторною дією не поступається офіційному препарату філграстиму. Вперше доведено, що сумісне застосування обох видів препаратів корекції (ентеросорбентів та препаратів гранулоцитарного колонієстимулюючого фактору) окремо та при їх комбінації не зменшує протипухлинної та цитостатичної активності протипухлинних цитолстатиків мелфалану та цисплатину в експериментах на щурах з перевивною карциномою Герена.

**4. Теоретичне значення результатів дослідження.** Проведені експериментальні дослідження дозволили автору визначити деякі фармакологічні особливості протекторних ефектів різних вітчизняних вуглецевих ентеросорбентів – гранульованого орального адсорбенту Карболайну, сорбенту С2, який є аналогом гемосорбенту гранульованого делігандизуючого ГСГД, та сорбенту С1, аналога вуглецевого гемосорбенту підвищеної міцності СКН. З'ясовані нові особливості протекторних ефектів

поглиблюють та розширюють уяву про дію ентеросорбентів при пухлинному процесі різного генезу.

**5. Практичне значення отриманих результатів.** На підставі даних проведених експериментальних досліджень глибше розкрита сутність ефективності ентеросорбції з новими вуглецевими ентеросорбентами та препаратів гранулоцитарного колонієстимулюючого фактору, що демонструють виражені мієло-, гонадо-, нефро-, гепато- та кардіопротекторні ефекти за умов введення протипухлинних лікарських засобів (мелфалану, цисплатину та доксорубіцину), що слугує підґрунтям для поглибленого клінічного дослідження результатів їх комбінованого застосування, а також може бути враховано при розробці схем ад'ювантної хіміотерапії.

**6. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень та висновків, сформульованих у дисертації.** Дисертаційна робота виконана на достатній кількості лабораторних тварин (використано 480 білих лабораторних щурів-самців та самок). Дослідження проводились на базі Центральної науково-дослідної лабораторії ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України», яка атестована МОЗ України, а також на базах Інституту експериментальної патології, онкології та радіобіології імені Р. Є. Кавецького та Інституту фізіології імені О. О. Богомольця. Усі маніпуляції проводились при дотриманні принципів біоетики у відповідності з положенням нормативних світових і вітчизняних документів та отримали дозвіл на проведення Комісії з біоетики Тернопільського національного медичного університету. Встановлені мета і завдання дисертаційної роботи дозволяють повністю розкрити проблему дослідження. Кількість тварин у серіях експерименту достатня для обґрунтування результатів та підтвердження їх вірогідності. Достовірність та обґрунтованість наукових положень дисертаційної роботи та сформульованих у ній висновків підтверджується достатньою кількістю використаних експериментальних тварин та застосуванням адекватних, до поставленої мети, сучасних методів моделювання та дослідження запланованих показників. Застосовані моделі, методи, методики

— сучасні та апробовані. Цифрові дані оброблені методом варіаційної статистики з використанням непараметричних методів дослідження, що дозволяє вважати виконані дослідження достовірними. Наукові положення і висновки обґрунтовані, достовірні, впливають з поставлених завдань і отриманих результатів досліджень.

**7. Повнота викладу матеріалів в опублікованих працях і авторефераті.** Матеріали дисертації Шевчук О. О. достатньо повно висвітлені в опублікованих наукових працях. Усього за результатами дослідження опубліковано 50 наукових праць. Серед робіт 21 стаття опублікована у фахових наукових журналах, рекомендованих ДАК України, отримано 2 патенти на корисну модель, видано три глави у монографіях закордоном, 21 робота – у матеріалах і тезах вітчизняних і закордонних конференцій, з'їздів, конгресів різного рівня.

**8. Структура дисертації. Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення.** Виклад матеріалу в дисертації та авторефераті послідовний та логічний, написаний літературною українською мовою, структурно відповідає існуючим вимогам. Зміст роботи викладений на 348 сторінках тексту, набраного на комп'ютері (основний обсяг становить 270 сторінок), цифрові дані представлені у 38 таблицях, окремі дослідження проілюстровані 104 рисунками. Список літератури містить 369 джерела, дві третини яких наведені латиницею. Дисертація складається із вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали і методи дослідження», 6 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків.

У вступі автор розкриває сутність і стан наукової задачі, чітко обґрунтовує необхідність проведення такого дослідження. Чітко формулює мету і завдання дослідження. В огляді літератури дисертант висвітлює сучасні відомості про побічні ефекти протипухлинних засобів, підкреслює високу частоту гематологічної (85–90%) токсичності у різних її проявах. Детально зупиняється на побічних ефектах антрациклінових антибіотиків, підкреслює значення кардіотоксичності при їх застосуванні, робить висновок про

відсутність надійних засобів профілактики та лікування антрациклінової кардіотоксичності, що спонукає до пошуку нових засобів та стратегій для вирішення цієї проблеми. Проводить аналіз роботи інших дослідників з питань профілактики побічних ефектів поліхіміотерапії, аналізує застосування різних методів сорбційної терапії та робить висновок про доцільність застосування ентеросорбції у комплексі заходів для профілактики та мінімізації системних токсичних ефектів при проведенні протипухлинної хіміотерапії. Автор чітко окреслює невирішені питання і своє місце у їх розв'язанні.

У розділі 2 дисертаційної роботи описані матеріали і методи дослідження, дана характеристика експериментальних тварин, а також їх розподіл на групи. У цьому розділі досить ґрунтовно описані методики, що використовувалися здобувачем. Ці методики відповідають сучасному рівню, достатньо інформативні, ґрунтуються на принципах наукової доказовості і достовірності.

У розділі 3 «Дослідження можливостей волокнистого вуглецевого ентеросорбенту Карболайн для зменшення побічної дії цисплатину» отримані дані, що свідчать про тенденції системної токсичності препаратів платини за показниками крові і при дослідженні гістологічної картини внутрішніх органів, доведено, що сумісне застосування цисплатину з ентеральною сорбційною терапією за допомогою Карболайну сприяє покращанню лабораторних показників і загибелі більшості клітин пухлини та проростанню її елементами сполучної тканини. Отримані дані підтверджуються 16 рисунками на яких представлено гістологічна структура внутрішніх органів піддослідних тварин в процесі дослідження.

Розділ 4 «Порівняльне дослідження ефективності гранульованих вуглецевих ентеросорбентів на моделі цитотоксичної мієлодепресії, спричиненої мелфаланом» демонструє результати дослідження, які доводять, що обрана автором модель цитостатичної нейтропенії (внутрішньовенне введення алкілюючого цитостатика мелфалану у дозі 3 мг/кг) є адекватною для вивчення морфологічних та біохімічних проявів мієлопротекторної активності вуглецевих гранульованих ентеросорбентів С1 та С2 та інших лікарських

засобів. Виявлено більш виражений позитивний вплив ентеросорбенту С2 на деякі гематологічні та біохімічні показники, а також на прооксидантно-антиоксидантну рівновагу, що дозволяє дисертанту для проведення наступних етапів дослідження – використовувати вуглецевий гранульований ентеросорбент С2. Аналогічно попередньому розділ добре проілюстрований рисунками.

У розділі 5 «Дослідження ефективності комбінованого застосування гранульованого вуглецевого ентеросорбенту С2 та препаратів гранулоцитарного колонієстимулюючого фактору при цитотоксичній мієлодепресії» наведено результати дослідження, які включали в першому підрозділі аналіз лабораторних показників, пероксидного окиснення ліпідів, гістологічної структури внутрішніх органів піддослідних тварин. Динаміка змін підтвердила найбільшу ефективність використання комбінованої терапії. Ці дані були підтвержені в 2 підрозділі дослідженням апоптозу. Результати дослідження дозволили зробити висновок, що комбіноване введення ентеросорбенту С2 у поєднанні з гранулоцитарним колонієстимулюючим фактором (філграстимом) для корекції поліпатичних проявів та явищ, які виникають при введенні алкілюючого цитостатика мелфалану та цитостатичної мієлодепресії, яка розвивається, має ряд суттєвих та вірогідних переваг у порівнянні із монозастосуванням кожного середника. У розділі наявна достатня кількість рисунків і таблиць. Проте, на мій погляд, у цьому розділі варто було б виділити підрозділи, які стосувалися біохімічних та гістологічних досліджень, в кінці підрозділів бажано було б зробити висновки.

У розділі 6 дисертації «Вивчення ефективності комбінованого застосування рекомбінантного гранулоцитарного колонієстимулюючого фактору та ентеросорбента С2 при застосуванні мелфалану у дозі 5,5 мг/кг» доведено, що комбінація рекомбінантного препарату гранулоцитарного колонієстимулювального фактору з ентеросорбентом С2 суттєво покращує мієлопротекторну та системну дію у порівнянні з дією кожного з агентів



окремо та запобігає летальності експериментальних тварин при передозуванні мелфалану.

Розділ 7 «Дослідження дії препаратів гранулоцитарного колонієстимулюючого фактору та ентеросорбента С2 на моделі цитотоксичної мієлодепресії у щурів з перевивною карциномою Герена» присвячено аналізу показників периферійної крові і мазків кісткового мозку під впливом різних комбінацій лікарських засобів. Показано переваги застосування комбінованої терапії.

Розділ 8 «Ефективність ентеросорбції та препарату гранулоцитарного колонієстимулюючого фактору при доксорубіциновій субхронічній токсичності» присвячений оцінці можливостей коригуючого впливу ентеральної сорбційної терапії з вуглецевим гранульованим пероральним адсорбентом С2 та препарату гранулоцитарного колонієстимулювального фактору філграстиму на прояви субхронічної доксорубіцинової токсичності у щурів. Комбіноване застосування обох чинників демонструвало зниження летальності щурів в порівнянні з групою контрольної патології; тварини мали вірогідну динаміку за показником маси тіла відносно вихідних даних власної групи та виразно відрізнялися стосовно нелікованої групи. Введення препаратів корекції сприяло нормалізації масового коефіцієнта печінки та серця піддослідних щурів. Спостерігалось скорочення ендокардильної площі лівого шлуночка та зниження планіметричного індексу серця. Спостерігалось покращення гематологічних показників та відновлення окисно-відновного балансу. Покращувалися показники кардіогемодинаміки у тварин, які отримували ентеральну сорбційну терапію з С2. Необхідно відмітити покращення гістологічної структури серця, нирок та яєчок, що підтверджує наявність гонадо-, нефро- та кардіопротекторного ефекту ентеросорбції.

В останньому розділі дисертаційної роботи проведено аналіз і узагальнення результатів дослідження. Авторка підсумовує результати проведених лабораторних та інструментальних досліджень, обґрунтовує ефективність застосування запропонованих комбінацій.

Висновки логічно випливають з матеріалів, наведених у дисертації, відповідають поставленим завданням, викладені в логічній послідовності, є достатньо обґрунтованими, містять вагомні елементи новизни та мають науково-практичне значення. Проте, висновки перевантажені умовними скороченнями та цифровими даними і вимагають загального скорочення.

Автореферат відповідає змісту дисертації.

Робота написана на високому науковому рівні, отримані результати мають суттєве теоретичне та практичне значення. Серед загальних зауважень необхідно вказати на поодинокі стилістичні та орфографічні огріхи. Крім того, як зазначено вище, вимагають деякого стилістичного доопрацювання розділ 5 дисертації та висновки, які перевантажені умовними скороченнями та цифровими даними. Наведені зауваження не є принциповими і не зменшують наукової цінності роботи.

Виявлені недоліки не є принциповими, носять рекомендаційний характер і не зменшують пріоритетності, наукової новизни, теоретичної і практичної цінності роботи. У порядку дискусії хотілося б почути в здобувача відповідь на такі питання:

1. Чому для дослідження було обрано саме такі протипухлинні лікарські засоби, незважаючи на наявність новіших антинеопластичних засобів?
2. Чому Ви зупинили свій вибір на мелфалані при розробці моделі цитостатичної мієлодепресії?
3. Які переваги вітчизняної версії рекомбінантного гранулоцитарного колонієстимулюючого фактору р-ГКСФ порівняно з офіційним препаратом філграстимом Ви виявили?
4. Враховуючи ефективність застосованих Вами нових вуглецевих ентеросорбентів для зменшення токсичності досліджених антинеопластичних засобів, чи можна, на Вашу думку, поєднувати застосування ентеросорбентів з пероральними формами протипухлинних засобів, роз'єднавши їх використання у часі?

5. Враховуючи виявлені хороші протекторні ефекти як Карболайну, так й ентеросорбенту С2, який з цих двох сорбентів Ви би у першу чергу рекомендували для подальшої клінічної апробації при розробці схем ад'ювантної хіміотерапії?

**9. Рекомендації, щодо використання результатів дисертації в практиці.** Отримані результати дисертаційного дослідження можуть бути підґрунтям для подальших клінічних досліджень комбінованого застосування нових вуглецевих ентеросорбентів та вітчизняного аналога філграстиму. Перспективними в цьому напрямку можуть стати також розробки і дослідження нових схем ад'ювантної та неoad'ювантної хіміотерапії онкологічних захворювань.

**10. Відповідність дисертації встановленим вимогам, які пред'являються до наукового ступеня кандидата медичних наук.** Дисертаційна робота Шевчук Оксани Олегівни «Обґрунтування застосування нових вуглецевих ентеросорбентів та препаратів гранулоцитарного колонієстимулюючого фактору для мінімізації побічних реакцій протипухлинних лікарських засобів», яка подана на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія є самостійним, закінченим науковим дослідженням, в якому запропоновано нове вирішення актуальної наукової проблеми, що полягає у пошуку ефективних засобів для зменшення проявів побічної дії протипухлинних лікарських засобів (цисплатину, мелфалану та доксорубіцину), доведенні можливості їхньої ефективної корекції без зменшення цитостатичного та протипухлинного ефекту вуглецевими волокнистими та гранульованими ентеросорбентами, а також ефективності розроблених оригінальних засобів – вуглецевого гранульованого ентеросорбенту С2 та рекомбінантного гранулоцитарного колонієстимулювального фактору (p-ГКСФ), при їхньому окремому і сумісному введенні.

За актуальністю, новизною, теоретичною і практичною цінністю отриманих результатів дослідження, рівнем опублікування та оприлюднення результатів дисертація Шевчук Оксани Олегівни "Обґрунтування застосування вуглецевих ентеросорбентів та препаратів гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора для мінімізації побічних реакцій протипухлинних лікарських засобів" відповідає п. 10 щодо докторських дисертацій «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 року (з подальшими змінами), а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія.

**Офіційний опонент,  
завідувач кафедри фармакології  
ВДНЗ України «Буковинський державний  
медичний університет» МОЗ України  
доктор медичних наук, професор**

**І. І. Заморський**

Підпис професора Заморського І. І. засвідчую.  
Вчений секретар  
Вищого державного навчального закладу України  
«Буковинський державний медичний університет»



**І. І. Павлуник**