

## **ВІДГУК**

### **офіційного опонента**

доктора медичних наук, старшого наукового співробітника, завідувачки відділу фармакології ДУ "Інститут фармакології та токсикології НАМН

України" **Серединської Наталії Миколаївни**

на дисертацію **Годован Наталі Леонідівни** за темою

**«КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ КАРДІОТОКСИЧНОСТІ ДОКСОРУБІЦИНУ ЗА СИСТЕМНОГО ТА ВНУТРІШНЬОМІХУРОВОГО ВВЕДЕННЯ НА ТЛІ ПОВЕРХНЕВОГО РАКУ СЕЧОВОГО МІХУРА (експериментально-клінічне дослідження)»**,

подану до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 05.600.046, створену відповідно до наказу МОН України №1446 від 28 грудня 2021 року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

### **1. Ступінь актуальності обраної теми.**

Поширеність онкопатології, щорічне зростання кількості хворих, недостатня ефективність і безпечність лікарських засобів і способів терапії переконливо доводять необхідність удосконалення сучасних підходів до своєчасного виявлення та ефективного лікування цієї патології. Серед найбільш розповсюджених локацій онкологічного процесу є сечовий міхур, на долю якого припадає 10 % від загальної кількості пухлин сечових шляхів. Оперативне втручання – один з головних методів лікування раку сечового міхура (РСМ). Водночас, встановлено, що більш ефективним є комплекс лікувальних заходів, який, окрім хірургічного втручання з видалення пухлин, включає післяопераційну хіміотерапію.

Відомо, що високу ефективність демонструють препарати групи антрациклінових антибіотиків, зокрема, доксорубіцин. Однак, на жаль, його успішному застосуванню перешкоджає розвиток серцево-судинних уражень, відомий в літературі як доксорубіцинова кардіоміопатія. Саме ця побічна дія нерідко є причиною зменшення дози, що може призводити до зниження його ефективності, а інколи – повної відміни препарату. Зрозуміло, що така ситуація значно погіршує результативність лікування. Крім того, розвиток кардіотоксичної дії, зокрема, доксорубіцину за його системного застосування потребує призначення препаратів, що здатні відповідним чином корегувати діяльність серцево-судинної системи, що призводить до поліфармації з непередбачуваними наслідками.

Вищезазначене яскраво аргументує необхідність зниження кардіотоксичності доксорубіцину та доводить доцільність пошуку шляхів її подолання.

Саме тому ідея дослідження місцевого (локального) застосування доксорубіцину (можливо, й інших препаратів антрациклінового ряду) в експерименті, порівняльна оцінка кардіотоксичної дії доксорубіцину за внутрішньоміхурового та системного його введення, ретроспективний аналіз клінічних даних щодо реалізації та ефективності різних способів уведення доксорубіцину, безумовно, є актуальними завданнями, доцільними щодо вивчення більш безпечного, але достатньо ефективного способу уведення препарату, перспективними щодо впровадження у дослідницьку практику.

З огляду на вищевикладене, вважаю, що проблема, якій присвячена дисертаційна робота Н. Л. Годован є актуальною. Авторка взяла за мету експериментально обґрунтувати кардіобезпечність доксорубіцину за його серійного внутрішньоміхурового застосування на тлі поверхневого раку сечового міхура (ПРСМ) на основі вивчення морфофункціонального стану серця, біохімічних та електрофізіологічних параметрів функціонування міокарда.

## **2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача**

Дисертація є частиною наукової роботи кафедри променевої діагностики та онкології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова 0116U005376 «Прогнозування перебігу та ефективності лікування серцево-судинних захворювань з урахуванням регуляторної ролі генів та активності біомаркерів, що приймають участь в формуванні фенотипу хвороби». Дисертантка є співвиконавцем даної роботи.

Дисертація виконана на належному науково-методичному рівні із застосуванням сучасних валідованих, загальноприйнятих і актуальних клінічних та експериментальних методів дослідження. Дисертанткою проведено ретельний аналіз сучасного наукового інформаційного контенту за напрямом дослідження, чітко визначені мета та завдання дослідження. Об'єкт та предмет досліджень сформульовані коректно та окреслюють важливе завдання як для онкології, так і для фармакології та кардіології.

Застосовані Н. Л. Годован загальноклінічні та експериментальні, біохімічні, імуноферментні, морфологічні, методи досліджень є сучасними, попередньо апробованими, відповідають меті та поставленим завданням.

Отримані результати пройшли валідну статистичну обробку із застосуванням належних методів параметричного та непараметричного варіаційного аналізу і у повному обсязі відображені у трьох розділах дисертації. Здобувачкою детально та аргументовано проведено аналіз та узагальнення результатів дослідження із посиланням на сучасні наукові праці. Наукові положення і висновки дисертації базуються на достатньому клінічному та експериментальному матеріалі, відповідають меті та завданням роботи, впливають з отриманих результатів досліджень. Усі наукові публікації – статті в наукових журналах, патенти, публікації в матеріалах науково-практичних конференцій та конгресів, є оригінальними і повністю відповідають вимогам до наукових публікацій здобувача ступеня доктора філософії.

### **3. Новизна представлених теоретичних та експериментальних результатів, проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях**

Отримані здобувачем наукові результати дослідження, основні положення та висновки дисертації відзначаються науковою новизною, оскільки доповнюють існуючі уявлення про можливості запобігання кардіотоксичності у пацієнтів, які лікуються доксорубіцином. У дослідженні вперше проаналізовані дані щодо епідеміології та клініко-функціональних проявів розвитку серцево-судинних ускладнень у пацієнтів Подільського регіонального центру онкології, хворих на рак сечового міхура після системного та одноразового внутрішньоміхурового введення доксорубіцину.

Наукова новизна дисертаційного дослідження Годован Н. Л. полягає у розробці оригінальної методики серійного локального застосування доксорубіцину в умовах експерименту, в удосконаленні методики оптимальної, ефективною та безпечною постановки постійного катетера у щурів для щотижневого введення хіміопрепаратів. Дисертанткою (у співавторстві) розроблений метод пункції сечового міхура у щурів за допомогою контрастування порожнини сечового міхура. Дуже важливою характеристикою наукової новизни експериментального блоку досліджень є її підтвердження низкою Патентів України (№№ 138090, 138091, 138092, 138093, 138094, 139761).

Дисертанткою експериментально доведено, що ступінь виразності патобіохімічних змін у міокарді за серійного внутрішньоміхурового введення доксорубіцину є статистично меншим за такий, що розвивається за його

системного (внутрішньовенного) введення, що підтверджено детальним аналізом електрокардіографічних змін у щурів. Новітніми результатами є дані щодо морфологічних ознак ураження тканини міокарда за п'ятиразового внутрішньоміхурового введення доксорубіцину, що свідчать про суттєво нижчий прояв кардіотоксичності доксорубіцину, ніж за його системного застосування.

#### **4. Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації, сформульовані у дисертації, обґрунтовані результатами обстеження достатньої кількості клінічних спостережень та результатами експериментів.

Відповідно до мети та завдань досліджень, автором проведено:

- стандартне клінічне і лабораторне обстеження пацієнтів, оцінка стану хворих на РСМ за загальноклінічними методами дослідження;
- ретроспективне вивчення карт обстеження пацієнтів;
- експериментальні дослідження щодо розробки моделі локального застосування доксорубіцину за РСМ;
- експериментальні дослідження щодо розробки способу серійного уведення доксорубіцину;
- інструментальні методи – електрокардіографія, ультразвукова діагностика;
- біохімічні методи дослідження – визначення основних маркерів деструкції міокарда;
- морфологічні методи – визначення об'єму камер серця, товщини та структури міокарда;
- математичні методи для статистичної обробки отриманих результатів (дисперсійний аналіз ANOVA та ранговий аналіз, критерій Манна-Уїтні та Крускал-Уоліса).

Слід зазначити, що всі методи досліджень є сучасними й високо інформативними, вони придатні для отримання результатів досліджень, що сплановані згідно до поставленої мети і задачам наукової роботи.

На підставі вище наведеного можна вважати, що всі наукові положення, висновки та практичні рекомендації дисертаційної роботи є достатньо обґрунтованими, підтвердженими результатами дослідження та достовірними.

## **5. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності**

Вважаю, що матеріали дисертаційного дослідження, що були надані для експертизи і ретельно мною проаналізовані, дозволяють свідчити, що за виконання поставленого наукового завдання Н. Л. Годован продемонструвала відмінний рівень оволодіння методологією наукової діяльності. Дисертантка провела патентно-інформаційний пошук, здійснила аналіз літературних публікацій, на підставі чого обґрунтувала актуальність та доцільність виконання запланованої дисертаційної роботи. Слід відзначити глибину аналізу наукових даних, що коректно, вичерпно і переконливо надані в огляді літератури.

Здобувачка розробила дизайн експериментального та клінічного досліджень, ретельно здійснила ретроспективний аналіз достатньої кількості карт пацієнтів, логічно побудувала послідовність, власне виконання експериментального дослідження для отримання переконливих даних, провела статистичну обробку одержаних результатів досліджень, їх аналіз та узагальнення. У процесі виконання дослідження дисертантка оволоділа методами роботи з лабораторними тваринами, широким спектром біохімічних та морфологічних методів дослідження, методами статистичної обробки результатів, їх інтерпретації та узагальнення, критичного обговорення. У наукових працях, опублікованих самостійно та у співавторстві, дисертантці належить основний творчий доробок. Автором особисто проаналізовано та узагальнено отримані дані, написані всі розділи дисертації, а також забезпечено впровадження результатами проведених досліджень у практику спеціалізованих медичних закладів.

## **6. Теоретичне і практичне значення отриманих результатів дослідження**

Отримані здобувачем результати дослідження вирішують актуальне завдання медицини щодо більш раціонального (ефективного та безпечного) використання доксорубіцину для зниження його кардіотоксичності за лікування ПРСМ. Результати дослідження мають не лише теоретичне, а й практичне значення. Теоретичне значення результатів полягає у розширенні знань щодо механізмів розвитку кардіотоксичної дії антрациклінів, в розробці нових способів та методів застосування препаратів, у порівнянні ефективності та безпечності ліків за різних способів їхнього введення,

в аргументації необхідності пошуку шляхів не лише фармакологічного, а комплексного підходу щодо оптимізації схем лікування онкопатології, зокрема, раку сечового міхура.

Практична значимість роботи Годован Н. Л., на мою думку, крім зазначеного у дисертації, полягає у тому, що розроблено новий метод (спосіб) серійного внутрішньоміхурового уведення препарату експериментальним тваринам. Саме цей результат може мати надзвичайно велике значення для експериментаторів у галузях фармакології, фізіології, патофізіології та інших. Адже відомо, що до сьогодні не існувало відповідних валідованих способів серійної доставки препаратів безпосередньо у сечовий міхур. Дисертанткою запатентовані не лише спосіб уведення препарату у сечовий міхур, а й пристрої, за допомогою яких можна здійснити таке введення, а також методика оперативного втручання у дослідках на щурах. Дані аспекти і результати є надзвичайно актуальними, потрібними для експериментальної медицини, такими, що можуть бути реалізованими за практичної дослідницької роботи. Зазначений спосіб можна застосовувати в експериментальній роботі для доклінічного дослідження потенційних та відомих ліків, призначених для лікування не лише онкопатології, а й інших захворювань сечо-видільної системи, а також для вивчення механізмів розвитку патології сечовидільної системи та сечового міхура тощо.

Слід особливо наголосити на те, що практичне значення отриманих результатів є актуальним, важливим з огляду не лише на зниження кардіотоксичності доксорубіцину за його серійного локального застосування, а з урахуванням соціальних, економічних, ментальних складових терапії ПРСМ.

Дисертанткою доведено теоретичне та практичне значення результатів дослідження шляхом ретроспективного аналізу клінічних даних та експериментального обґрунтування кардіобезпечності серійного внутрішньоміхурового застосування доксорубіцину на основі вивчення морфофункціонального стану серця, біохімічних та електрофізіологічних параметрів функціонування міокарда.

Виконане дослідження має вагомим теоретичне і практичне значення для широкого кола здобувачів вищої освіти, науковців та фахівців, котрі працюють у галузях онкології, експериментальної та клінічної фармакології, кардіології. Патенти України, що отримані дисертанткою, також засвідчують теоретичне і практичне значення даної роботи.

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.

## **7. Оцінка змісту дисертації, її завершеність в цілому**

Дисертаційна робота Годован Наталі Леонідівни структурована у відповідності до вимог МОН України на 179 сторінках машинопису. Вона складається зі вступу, анотацій українською та англійською мовами, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи досліджень», 3 розділів власних експериментальних досліджень, розділу «Аналізу та узагальнення результатів дослідження», висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури та додатків. Анотація оформлена згідно з чинними вимогами. Робота ілюстрована 13 таблицями та 42 рисунками.

**В анотації** відображено найбільш вагомі результати дисертаційного дослідження, зроблені акценти на наукову новизну та практичну цінність, наведено список публікацій здобувача за темою дисертації, що відображають основні наукові результати, їх апробацію у матеріалах конгресів та конференцій, праці, що додатково відображають результати дисертаційного дослідження. Анотація подана українською та англійською мовами, містить ключові слова дисертації, за структурою та обсягом відповідає діючим вимогам.

**У вступі** висвітлений сучасний стан проблеми, показний зв'язок з науковими програмами, планами, темами, обґрунтовані мета та завдання дослідження, лаконічно окреслені предмет та об'єкт дослідження, чітко сформульовані положення наукової новизни та практичного значення дослідження, визначений особистий внесок здобувача, форми оприлюднення результатів дослідження, кількість публікацій та структура дисертації.

**В огляді літератури** («Ускладнення хіміотерапії поверхневого раку сечового міхура та сучасні підходи до їх подолання (огляд літератури)» наведений глибокий аналіз сучасної наукової літератури з питань епідеміології раку сечового міхура в Україні та світі, сучасних підходів до

фармакотерапії раку сечового міхура, зокрема – використання антраглікозидних антибіотиків за цієї патології. Детально описані структурні та функціональні зміни в міокарді за умов виникнення доксорубіцинової кардіоміопатії, сучасні підходи до її лікування та профілактики. Окремим підрозділом дисертантка дає кваліфіковане обґрунтування доцільності локального застосування доксорубіцину у лікуванні поверхневого раку сечового міхура. Розділ написаний гарною мовою, сприймається легко і відразу демонструє загальну ерудованість виконавця.

**В другому розділі** засвідчена відповідність дослідження біоетичним та морально-правовим нормам згідно чинних нормативних документів та законів України, детально описаний дизайн дослідження та серії експериментів, наведені детальні характеристики обстежених хворих на РСМ, застосованих методів клінічного дослідження, подані детальні критерії включення та виключення з дослідження. Авторкою наведена характеристика експериментальних моделей, детально викладено власно створене удосконалення експерименту – методика внутрішньоміхурового введення лікарських препаратів, детально охарактеризовані інші методи дослідження. Їх застосування дозволяють об'єктивно та комплексно вирішити завдання роботи та досягти окресленої мети.

**3-й розділ** присвячений дослідженню стану серцево-судинної системи у хворих на ПРСМ та частота його рецидивів за умов системного та локального введення хіміотерапії (ретроспективний аналіз карт обстеження пацієнтів). В 4-х підрозділах цього розділу дисертантка приводить результати оцінки статевих та вікових особливостей захворюваності на РСМ та рецидивування захворювання після хірургічного та комбінованого лікування, зокрема, а також за умов внутрішньовенного та одноразового внутрішньоміхурового введення доксорубіцину за курсового хіміотерапевтичного лікування. Дисертантка провела ретельний аналіз стану серцево-судинної системи у пацієнтів досліджуваних груп за даними скарг пацієнтів та за результатами дослідження, що отримані з використанням інструментальних методів. Суттєвим науковим доробком дисертації є визначення особливостей біохімічних маркерів ранньої та віддаленої деструкції міокарда за умов системного та позасистемного застосування доксорубіцину на основі ретроспективного аналізу карт обстеження пацієнтів з діагнозом РСМ.

Годован Н. Л. показано, що за частотою захворюваності на ПРСМ суттєво переважають чоловіки, в основному похилого віку.



Встановлено, що кількість рецидивів є статистично меншою за умов отримання комплексного лікування (хірургічне та подальша хіміотерапія). Водночас, пацієнти у групі з системним введенням доксорубіцину значно частіше (на 12,53 %), порівняно до пацієнтів, яким було уведено доксорубіцин локально, відмічали скарги з боку серцево-судинної системи, а у клінічних умовах у них виявляли порушення на ЕКГ, УЗД, зміни біохімічних маркерів, характерних для антраглікозидної інтоксикації. Таким чином, дисертанткою за аналізом стану пацієнтів отриманий важливий результат, що свідчить про відсутність суб'єктивних та об'єктивних порушень з боку серцево-судинної системи за локального введення препарату.

Однак всі ці хворі отримували лише одноразове внутрішньоміхурове введення доксорубіцину. Даний факт породив думку щодо необхідності з'ясування питань: чи виправдане тривале (серійне, багаторазове) локальне застосування доксорубіцину і чи воно буде безпечним. Зрозуміло, що відповідь на ці запитання першочергово можна отримати за проведення доклінічного (експериментального) дослідження. І саме дані такого дослідження (за умови отримання позитивного результату) можуть бути покладені в основу клінічного випробування щодо доцільності та можливості серійного внутрішньоміхурового уведення доксорубіцину пацієнтам з ПРСМ. Тому наступний розділ роботи Годован Н. Л. і присвячений обґрунтуванню на основі доказових даних експериментальних досліджень безпечності (небезпечності) внутрішньоміхурового серійного (п'ятиразового) уведення доксорубіцину. Логічним наміром дисертантки, з огляду на основну токсичну дію цього препарату) було дослідження кардіобезпечності такого шляху введення.

Матеріали **4-го розділу** дисертації висвітлюють біохімічні та електрофізіологічні параметри функціонування міокарда у щурів за системної та локальної хіміотерапії доксорубіцином. До структури розділу входить 4 підрозділи, він ілюстрований 11-ма рисунками та 2-ма таблицями. Авторка системно та логічно проаналізувала основні патобіохімічні зміни в міокарді, що характеризують появу кардіоміопатії: маркери запального процесу (вміст TNF- $\alpha$ ), ремоделювання сполучної тканини (рівень вільного гідроксипроліну), процесів апоптозу (рівень каспази-3), показники оксидативного та нітрозативного стресу (МДА, КГП, iNOS). Встановлено достовірне зростання цих показників за системного (внутрішньовенного) введення доксорубіцину, порівняно до значень за внутрішньоміхурового введення.

Локальне (внутрішньоміхурове) введення цього препарату також не викликало виразного кардіоміоцитолізу (сироваткові активності КФК, ЛДГ та АСТ вірогідно не відрізняються від контролю). Електрокардіографічне обстеження тварин (щурів) також довело наявність характерних змін в міокарді за внутрішньовенного п'ятиразового введення, що були відсутні за його локального застосування. Результати розділу чіткі, достовірні, проаналізовані.

**Розділ 5** присвячений оцінці морфологічних зміни міокарда щурів за умови серійного системного та внутрішньоміхурового застосування доксорубіцину. В трьох підрозділах цієї частини роботи дисертантка послідовно продемонструвала результати гістоморфологічного та гістоморфометричного дослідження міокарда за умов вищезазначених шляхів введення доксорубіцину в порівнянні з тваринами контрольної групи. Показано, що у тварин експериментальних груп мало місце, порушення кровообігу в серцевому м'язі на рівні гемомікроциркуляції, що, у свою чергу, призвело до гіпотрофічних та дистрофічних змін кардіоміоцитів, розвитку дилатаційної кардіоміопатії, інтерстиціального набряку та фіброзу.

Проте, виявлені патологічні зміни мали неоднакову виразність та поширеність, у залежності від застосованого методу проведення хіміотерапії. Зокрема, показовими результатами, наданими у зазначеному розділі, стали ознаки дилатаційної кардіоміопатії (ширина порожнин правого та лівого шлуночків серця) за локального шляху введення доксорубіцину, що були у 2,1 та в 1,47 рази меншими, ніж за внутрішньовенного введення препарату.

Цей розділ ілюстрований 7-ма рисунками, а 4 таблиці доповнюють отримані візуальні дані, і доказово підтверджують статистично значущі зміни розмірів кардіоміоцитів, ширини ендо- та перимізію за різних шляхів уведення антрациклінового антибіотика.

У розділі 6 («Аналіз та узагальнення результатів», 14 с.) дисертантка кваліфіковано, науково обговорює результати. Наведено підсумок результатів дослідження, які автор аналітично узгоджує з сучасною науковою інформацією щодо проблеми подолання кардіотоксичності антрациклінів, детально обговорює виявлені закономірності, акцентує увагу на дискусійних питаннях і логічно підводить до висновків. Саме результати, отримані дисертанткою, стали підґрунтям до висновків.

**Висновки** дисертаційної роботи (6 висновків) повністю відповідають завданням дослідження та відображають основні положення дисертації, що вказує на завершеність роботи. Важливими та нагальними є **практичні рекомендації**.

**Список використаних джерел** складено за порядком цитування, оформлено згідно вимог. Чимало публікацій датується останніми 10 роками, використання ранніх публікацій, як засадничих, цілком виправдано.

У **додатках** автор наводить перелік публікацій за темою дисертації, оприлюднення їх на наукових форумах, акти впровадження результатів у науково-педагогічний процес, патенти та інформаційний лист які стосуються отриманих автором результатів дослідження.

## **8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці**

Результати дисертації мають фундаментальне і прикладне значення. Їх доцільно використовувати у науковій, як в експериментальній, так і в клінічній практиці, в освітньому процесі за підготовки фахівців медичного профілю у лікувальних закладах, вищих навчальних закладах та науково-дослідних установах. Акти впровадження результатів роботи надані авторкою дисертаційного дослідження.

Вважаю за доцільне активно поширювати придбані за виконання дисертації знання, доводячи результати дослідження до широкого загалу фахівців відповідних профілів на конгресах, конференціях, лекціях (в т. ч. для студентів). Аналітичне узагальнення результатів роботи доцільно довести до відома широкого кола клініцистів відповідного профілю у різних регіонах країни.

Вельми актуальним завданням для дисертантки у подальшій науковій роботі вважаю розробку методичних рекомендацій для дослідження ефективності та безпечності як нових препаратів (в т. ч. – комбінованих) для нормалізації функції сечового міхура та сечовивідних шляхів на доклінічному етапі, так і для вивчення невідомих властивостей відомих ліків.

### **Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.**

Оформлена дисертація Годован Н. Л. згідно відповідних вимог МОН України, що пред'являються до виконання дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії. Зміст дисертації відповідає назві. Відповідно до поставленої мети визначені задачі дослідження та отримані відповідні результати, що аналітично викладені у розділах роботи, статистично опрацьовані, і на основі яких зроблені коректні висновки. Суттєвих зауважень до виконаної роботи, а саме – до тексту, ілюстративного матеріалу, надання і послідовності викладення результатів дослідження немає. Можна відмітити деякі незначні недоліки та побажання.

Нечасто зустрічаються граматичні помилки, що не впливають на суть викладеного тексту.

Доцільно, на мою думку, за подальшої роботи і надання матеріалу у наступних публікаціях уточнювати, як у клініці здійснюється внутрішньоміхурове уведення доксорубіцину, якими документами аргументований дозвіл на його локальне застосування, чому дотепер не існує клінічно апробованого серійного способу уведення доксорубіцину. На жаль, за проведення ретроспективного аналізу клінічної інформації щодо застосування доксорубіцину це питання недостатньо висвітлене.

У підрозділ «Ключові слова» слід було би включити : спосіб системного внутрішньоміхурового уведення. Дане побажання може стосуватися подальших публікацій дисертантки. Виникло воно (побажання) саме через те, що, на мою думку, одним з найвагоміших результатів дисертаційного дослідження є саме розробка і патентування способу локального серійного застосування препарату(ів) та пристроїв для його здійснення, що, по-суті, дозволяє використовувати даний спосіб і пристрої для експериментальних досліджень на тлі онкопатології, інших патологічних станів сечо-видільної системи.

Доцільно було би обґрунтувати, чому рентген-контрастна екскреторна урографія проводилася лише у щурів-самок. Це питання є важливим взагалі з огляду на можливі гендерні особливості впливу препарату. Значимість цього питання зростає через те, що частота розвитку ПРСМ та ступінь кардіотоксичності доксорубіцину, як зазначається у дисертації, має гендерні особливості.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» є зайвою інформація, наприклад, про поширеність раку сечового міхура у різних країнах, адже таку інформацію слід надавати в «огляді літератури».

Доречним вважаю побажання щодо нових досліджень для з'ясування питання про ефективність доксорубіцину щодо зменшення його кардіотоксичності за серійного внутрішньоміхурового уведення на тлі онкопатології.

На мою думку, саме глибина матеріалу дисертаційної роботи, його актуальність, значимість для експериментальної та клінічної медицини породжують низку запитань до дисертантки Годован Н. Л.

1. На основі ретроспективного аналізу клінічних даних Вами встановлено, що у пацієнтів, яким було здійснено одноразове внутрішньоміхурове уведення доксорубіцину, відзначалися значно слабші прояви кардіотоксичності цього препарату ніж за його системного введення. Чи можете Ви пояснити, чим це зумовлено? Які причини зниження кардіотоксичності за внутрішньоміхурового уведення доксорубіцину?

2. Будь-ласка, дайте відповідь на запитання, що навело Вас на думку про доцільність розробки способу СЕРІЙНОГО застосування доксорубіцину?

3. Охарактеризуйте, будь-ласка, зміни (якщо такі відзначалися) у функціонуванні серцево-судинної системи у щурів після одноразового локального застосування доксорубіцину.

4. Чому рентген-контрастна екскреторна урографія проводилася лише у щурів-самок?

5. Чи можна застосувати запропонований Вами спосіб серійного уведення доксорубіцину для дослідження препаратів інших фармакологічних груп. Чи плануєте Ви розробку способу серійного уведення препаратів у сечовий міхур для тварин інших видів?

6. Для характеристики біохімічних змін в організмі за застосування доксорубіцину Вами обрані відповідні показники. Чому саме зазначені у дисертації показники досліджувалися і чи можуть вони використовуватися для дослідження кардіотоксичності доксорубіцину на тлі онкопатології, зокрема, сечового міхура?

7. Чи плануєте Ви подальші дослідження за серійного внутрішньоміхурового уведення доксорубіцину на тлі онкопатології, зокрема, за поверхневого раку сечового міхура в експерименті, адже проведення таких досліджень – це шлях до впровадження відповідного способу терапії у клінічну практику?

## **9. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності**

Під час ознайомлення з матеріалами дисертації, аналізу наукових публікацій дисертанта не виявлено фактів академічного плагіату. Перевірка дисертаційної роботи за допомогою комп'ютерних програм показала, що текст дисертації є оригінальним (середня частка авторського тексту \_\_\_\_\_%), наявні окремі співпадіння з власними публікаціями, термінологією, посиланнями на наукову літературу та загальноживаними фразами. Тому можна вважати, що дисертаційна робота Годован Наталі Леонідівни є оригінальною, самостійно виконаною науковою працею.

## **10. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях**

Публікації охоплюють усі розділи дисертаційної роботи. За результатами роботи опубліковано 27 наукових праць, з них 8 статей у фахових періодичних виданнях, в тому числі у виданнях, що індексуються в наукометричних базах Scopus Web of Science, 1 патент України на винахід та 4 патенти України на корисну модель, тези 13 доповідей на наукових формулах, 1 інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я.

## 11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертація Годован Наталі Леонідівни на тему: «Клініко-функціональні особливості кардіотоксичності доксорубіцину за системного та внутрішньоміхурового введення на тлі поверхневого раку сечового міхура (експериментально-клінічне дослідження)», представлена на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина», є завершеною, самостійно виконаною кваліфікаційною науковою працею, в якій викладені нові науково-обґрунтовані результати, положення та висновки, що у сукупності вирішують актуальну науково-практичну задачу, що полягає в оптимізації лікування поверхневого раку сечового міхура шляхом експериментального обґрунтування кардіобезпечності серійного внутрішньоміхурового застосування доксорубіцину. Результати дисертації, основні положення та висновки мають важливе теоретичне та практичне значення для сучасної медицини, насамперед, для фахівців з онкології та експериментальної фармакології. За актуальністю теми, мети та завдань, науковим рівнем виконання, обсягом проведених досліджень, науковою новизною та обґрунтованістю основних положень, висновків та рекомендацій, теоретичним та практичним значенням, дисертація повною мірою відповідає вимогам затверджених наказом Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 №40 «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій» та п.10, 11 постанови кабінету Міністрів України №167 від 06.03.2019 року «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії» щодо дисертацій. Автор дисертатції Годован Наталя Леонідівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

завідувачка відділу фармакології

ДУ «Інститут фармакології та

токсикології НАМН України»,

доктор медичних наук

