

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**

**Ректор ВНМУ ім. М.І. Пирогова**



**Академік НАМН України,  
д.мед.н., професор**

**В.М. МОРОЗ**

**2021 р.**

## **ВИСНОВОК**

**про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертації Годован Наталії Леонідівни на тему: «Клініко-функціональні особливості кардіотоксичності доксорубіцину за системного та внутрішньоміхурового введення на тлі поверхневого раку сечового міхура (експериментально-клінічне дослідження)», що представлена на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»**

Комісія створена згідно з Наказом ректора про введення в дію рішень Вченої ради Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (протокол №3 від 25.11.2021р.), у складі: завідувача кафедри внутрішньої медицини №3, доктора медичних наук, професора Іванова В.П. (голова) та рецензентів – доктора медичних наук, професора кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова Лозинського С.Е. та доктора медичних наук, професора кафедри біологічної та загальної хімії ВНМУ ім. М.І. Пирогова Мельника А.В., проаналізувала результати виконання здобувачем ступеня доктора філософії, аспірантом кафедри променевої діагностики, променевої терапії та онкології Годован Наталією Леонідівною освітньо-наукової програми, індивідуального плану наукових досліджень, ознайомила з текстом дисертації та опублікованими науковими статтями та тезами за темою дисертації, висновками комітету з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (протокол № 9 від 02.11.2017 р. та протокол № 9 від 25.10.2021), а також заслухала доповідь здобувача у вигляді презентації дисертаційної роботи на фаховому семінарі та відповіді здобувача на запитання учасників фахового семінару.

### **Актуальність обраної теми дисертації**

Актуальність обраної теми обумовлена високою поширеністю раку сечового міхура (PCM) серед населення планети, а особливо серед чоловіків похилого віку. За даними світової статистики захворюваність на PCM складає близько 5% від всіх злоякісних новоутворень, та більше 10% від загальної кількості пухлин сечових шляхів. На момент звернення приблизно у 75-80% хворих PCM локалізується у слизовій або у підслизовій оболонці, 15-20% - це пухлини які проросли в м'язовий шар, і 1-5% неоперабельні форми раку. Основним методом лікування поверхневого раку є

трансуретральна резекція. Поряд з нею часто використовують ад'ювантну локальну хіміотерапію (АЛХТ). На сьогодні існують дві основні схеми проведення АЛХТ: системне застосування хіміопрепаратів та локальне у вигляді інстиляції. Основним препаратом для лікування РСМ на сьогодні є доксорубіцин – препарат антрациклінового ряду. Однак на ряду з його високою ефективністю існує небезпека розвитку побічних реакцій, серед яких найнебезпечніша - доксорубіцинова кардіотоксичність. Порушення клітинних структур і функцій, яке виникає при прийомі доксорубіцину, призводить до зниження скоротливої здатності міокарда, і як наслідок - розвиток дилатаційної кардіоміопатії, яка в деяких випадках лікується виключно пересадкою серця.

До факторів ризику розвитку доксорубіцинової кардіотоксичності відносять режим хіміотерапії, вік, ожиріння, гіподинамію, наявність серцево-судинних захворювань, що нерідко є супутніми факторами при РСМ.

Отже, своєчасна діагностика вихідного статусу серцево-судинної системи, динамічний контроль на етапах ад'ювантного лікування антрациклінами, визначення ступеня і темпів розвитку кардіотоксичності та подальша реабілітація є актуальною проблемою.

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

*Головною метою дисертаційної роботи* було оптимізувати комплексне лікування поверхневого раку сечового міхура шляхом експериментального обґрунтування рідобезпечності серійного внутрішньоміхурового застосування доксорубіцину на основі вивчення морфофункціонального стану серця, біохімічних та електрофізіологічних параметрів функціонування міокарду.

Саме тому до *пріоритетних завдань*, які підлягали розв'язанню під час виконання наукового дослідження, було віднесено наступні завдання:

1. Оцінити частоту рецидивування 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.

Отже, в основі наукового дослідження знаходиться визначення особливостей розвитку доксорубіцинової кардіотоксичності у пацієнтів на РСМ за умови різних методів лікування. Експериментально оцінити зміни серцево-судинної системи за умови системного серійного застосування доксорубіцину та серійного локального.

*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 (електрокардіографія, 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.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри променевої діагностики, променевої терапії та онкології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Оптимізація методів діагностики та лікування хворих на злоякісні новоутворення» (№ державної реєстрації 0119U100747 ). Тема дисертації затверджена вченою радою Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України (протокол № 9 від 02.11.2017 р.).

*Наукову новизна дослідження* полягає у тому, що отримані результати доповнюють існуючі уявлення про розвиток кардіотоксичності у пацієнтів, що лікуються доксорубіцином. У дослідженні вперше 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. Отримані дані дозволять 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.

Розглядаючи *особистий внесок дисертанта* необхідно відмітити, що автором особисто обґрунтовано актуальність, сформульовано мету та завдання представлено 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.

Матеріали дисертації відображені у 15 наукових публікаціях, 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. Отже, рівень викладення основного змісту дисертації в опублікованих працях відповідає загальноприйнятим вимогам та об'єктивно і повно висвітлює головні наукові положення, які виносяться на офіційний захист.

У спільних із науковим керівником та колегами публікаціях автору належать результати ретроспективного аналізу карт обстеження пацієнтів, визначення стану серцево-судинної системи в групах пацієнтів які отримували різні види лікування раку сечового міхура. Проведені експериментальні дослідження, що стосуються визначення методу серійного введення доксорубіцину та оптимізації шляху доставки цього препарату в сечовий міхур шурів.

Безпосередній *особистий внесок* здобувача до наукових публікацій є таким:

*наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:*

1. Kostiuk O. H., **Hodovan N. L.**, Taran I. V., Mashevskа O. V., Grebeniuk D. I. Development of a method of serial intravesical administration of drugs in the experiment/ Kostiuk O. H., Hodovan N. L., Taran I. V., Mashevskа O. V., Grebeniuk D. I. //Biomedical and biosocial anthropology. – 2020. – №38. - С.17-23. *(Здобувачем проведено збір даних, їх статистична обробка, огляд літератури, обговорення та фінальне оформлення статті до друку).*
  2. Kostiuk O. H., **Hodovan N. L.**, Gormash P. P., Taran I.V., Grebeniuk D.I., Mashevskа O.V. Dynamics of morphological changes in the heart of rats after serial systemic administration of Doxorubicin / O.H. Kostiuk, N.L.Hodovan, P.P. Gormash, I. V. Taran, D. I. Grebeniuk, O. V. Mashevskа // Reports of Morphology. - 2020. - № 26 (4). - С. 22-29. *(Здобувачем проведено збір даних, їх статистична обробка, огляд літератури, обговорення та фінальне оформлення статті до друку).*
  3. Kostiuk O.H., **Hodovan N. L.**, Gormash P. P., Taran I. V., Grebeniuk D. I., Mashevskа O.V. Dynamics of morphological changes in the heart of rats after serial intravesical administration of Doxorubicin/ O.H. Kostiuk, N.L.Hodovan, P.P. Gormash, I. V. Taran, D. I. Grebeniuk, O. V. Mashevskа // Reports of Morphology. - 2021. - № 27 (1). - С. 5-12. *(Здобувачем проведено збір даних, їх статистична обробка, огляд літератури, обговорення та фінальне оформлення статті до друку).*
  4. **Hodovan N. L.** Evaluation of changes in instrumental and biochemical markers of heart diseases in patients with bladder cancer under the condition of intravenous and intravesical doxorubicin administration/ N.L.Hodovan // Biomedical and Biosocial Anthropology. - 2021. – №43. - С.40-44. *(Здобувачем проведено збір даних, їх статистична обробка, огляд літератури, обговорення та фінальне оформлення статті до друку).*
- наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*
5. **Годован Н. Л.**, Костюк О. Г., Волощук Н. І., Таран І. В., Гребенюк Д. І., А61В17/00, G01N33/48. Спосіб герметизації сечового міхура після інтраопераційної пункції / Н. Л. Годован, О.Г. Костюк, Н.І. Волощук, І.В. Таран, Д. І. Гребенюк, О. В. Машевська, В. П. Камлук // заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. – № u201903100; заявл. 29.03.2019; опубл. 25.11.2019. – Бюл. № 22. *(Здобувачем проведено інформаційно-патентного пошук, експериментальні дослідження, статистична обробка даних, підготовка матеріалів для подання у патентне бюро).*

6. Годован Н. Л., Костюк О. Г., Волощук Н. І., Таран І. В., Гребенюк Д. І., Машевська О. В. Патент № 138090 Україна МПК А61К31/41, А61Р35/00 Спосіб зменшення кардіотоксичної дії доксорубіцину при онкопроцесі в сечовому міхурі / Н. Л. Годован, О.Г. Костюк, Н.І. Волощук, І.В. Таран, Д.І. Гребенюк, О.В. Машевська // заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. – № u201903101; заявл. 29.03.2019; опубл. 25.11.2019. – Бюл. № (Здобувачем проведено інформаційно-патентного пошук, експериментальні дослідження, статистична обробка даних, підготовка матеріалів для подання у патентне бюро).
7. Годован Н. Л., Костюк О. Г., Волощук Н. І., Таран І. В., Гребенюк Д. І., Машевська О. В. Патент № 138091 Україна МПК G09B23/28 Спосіб моделювання кардіотоксичної дії доксорубіцину у щурів / Н. Л. Годован, О.Г. Костюк, Н. І. Волощук, І. В. Таран, Д. І. Гребенюк, О. В. Машевська // заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. – № u201903102; заявл. 29.03.2019; опубл. 25.11.2019. – Бюл. № 22. (Здобувачем проведено інформаційно-патентного пошук, експериментальні дослідження, статистична обробка даних, підготовка матеріалів для подання у патентне бюро).
8. Годован Н. Л., Костюк О. Г., Волощук Н. І., Таран І. В., Гребенюк Д. І., Машевська О. В., Балацький О. Р. Патент № 138092 Україна МПК G09B23/28, G09B23/36 Спосіб серійного внутрішньоміхурового введення лікарських засобів у самок щурів / Н. Л. Годован, О.Г. Костюк, Н.І. Волощук, І.В. Таран, Д.І. Гребенюк, О.В. Машевська, О.Р. Балацький // заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. – № u201903104; заявл. 29.03.2019; опубл. 25.11.2019. – Бюл. № 22. (Здобувачем проведено інформаційно-патентного пошук, експериментальні дослідження, статистична обробка даних, підготовка матеріалів для подання у патентне бюро).
9. Годован Н. Л., Костюк О. Г., Волощук Н. І., Таран І. В., Гребенюк Д. І., Машевська О. В. Патент № 138093 Україна МПК G09B23/28, G09B23/36 Спосіб субкутанної фіксації сечового міхура для наступної пункції в експерименті / Н. Л. Годован, О.Г. Костюк, Н.І. Волощук, І.В. Таран, Д.І. Гребенюк, О.В. Машевська // заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. – № u201903105; заявл. 29.03.2019; опубл. 25.11.2019. – Бюл. № 22. (Здобувачем проведено інформаційно-патентного пошук, експериментальні дослідження, статистична обробка даних, підготовка матеріалів для подання у патентне бюро).
10. Годован Н. Л., Костюк О. Г., Волощук Н. І., Таран І. В., Гребенюк Д. І., Машевська О. В., Бондар Р. А. Патент № 138094 Україна МПК А61В17/00 Спосіб транскутанної пункції сечового міхура у щурів / Н. Л. Годован, О.Г. Костюк, Н.І. Волощук, І.В. Таран, Д.І. Гребенюк, О.В. Машевська, Р.А. Бондар //заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. – № u201903106; заявл. 29.03.2019; опубл. 25.11.2019. – Бюл. № 22. (Здобувачем проведено інформаційно-патентного пошук, експериментальні дослідження, статистична обробка даних, підготовка матеріалів для подання у патентне бюро).

11. Годован Н. Л., Костюк О. Г., Волощук Н. І., Таран І. В., Гребенюк Д. І., Машевська О. В. Патент № 139761 Україна МПК А61В17/00, А61М25/00 Катетер для серійного внутрішньоміхурового введення лікарських засобів у самок щурів / Н. Л. Годован, О.Г. Костюк, Н.І. Волощук, І.В. Таран, Д.І. Гребенюк, О.В. Машевська // заявники та патентовласники Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. – № u201903098; заявл. 29.03.2019; опубл. 27.01.2020. – Бюл. № 2. *(Здобувачем проведено інформаційно-патентного пошук, експериментальні дослідження, статистична обробка даних, підготовка матеріалів для подання у патентне бюро).*

12. Годован Н. Л., Костюк О. Г., Таран І. В. Дослідження ЕКГ ознак кардіотоксичності у щурів за умов системного та локального введення доксорубіцину / Н.Л. Годован, О.Г. Костюк, І.В. Таран // Матеріали XVI Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2019» ( 8-19 квітня 2019 року, м. Вінниця). - Вінниця: ВНМУ ім. М.І. Пирогова, 2019. - С. 431-432. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку).*

13. Таран І.В., Годован Н. Л. Дослідження кардіотоксичності у щурів за умов системного та локального введення доксорубіцину / І.В. Таран, Н.Л. Годован // Матеріали п'ятої науково-практичної конференції «Безпека та нормативно-правовий супровід лікарських засобів: від розробки до медичного застосування» (22–23 жовтня 2019 року, м. Київ). - Київ, 2019. - С. 19-20. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку).*

14. Таран І. В., Годован Н. Л., Лозинська М. С. Дослідження морфологічних ознак антрациклінового ураження міокарда щурів за його системного та локального застосування / І.В. Таран, Н. Л. Годован, М.С. Лозинська // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю з дня народження проф. О.О. Столярчука «Актуальні питання фармакології та медичної біохімії» (м. Вінниця, 15-16 жовтня 2020 року) - Вінниця: ВНМУ ім. М.І. Пирогова, 2020. - С. 17-19. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку).*

15. Годован Н. Л. Оцінка функціонального стану серця пацієнтів на рак сечового міхура за умови системного застосування доксорубіцину // Матеріали XVIII Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2021» ( 15-17 квітня 2021 року, м. Вінниця). - Вінниця: ВНМУ ім. М.І. Пирогова, 2021. - С. 515 *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку).*

*Апробація результатів дослідження.* Матеріали дисертаційної роботи пройшли апробацію на ряді наукових форумів, зокрема, основні положення роботи викладені та обговорені на науково-практичних конференціях «Міжнародній конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2019» (м. Вінниця 2019 р.), П'ятій науково-практичній конференції «Безпека та нормативно-правовий супровід лікарських засобів: від розробки до медичного застосування» (м. Київ 2019 р.), Науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю з дня народження проф.

О.О. Столярчука «Актуальні питання фармакології та медичної біохімії» (м. Вінниця 2020 р.), «Актуальні питання сучасної медицини» (м. Вінниця, 2017р.), «Міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2021» (м. Вінниця 2021 р.).

### **Результати досліджень Годован Н.Л.**

Матеріали проведених досліджень впроваджені у клінічну практику урологічного відділення КНП “Подільський регіональний центр онкології Вінницької обласної Ради”. Результати роботи використовуються в навчальному процесі на кафедрі променевої діагностики, променевої терапії та онкології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова та кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

### **Теоретичне і практичне значення результатів дослідження**

*Теоретичне значення результатів дисертаційної роботи* полягає у розширенні відомих уявлень про розвиток доксорубіцинової кардіотоксичності: вікові та гендерні особливості появи симптомів ураження серця при лікуванні РСМ доксорубіцином. Доповнені дані про динаміку маркерів деструкції міокарда за різних умов застосування доксорубіцину. На основі експериментальних даних описані морфологічні, біохімічні та електрофізіологічні зміни в міокарді щурів при серійному введенні доксорубіцину системно та внутрішньоміхурово.

*Суттєве практичне значення* одержаних результатів полягає в обґрунтуванні доцільності застосування внутрішньоміхурової ад’ювантної хіміотерапії доксорубіцином для зменшення проявів кардіотоксичності у пацієнтів при лікуванні раку сечового міхура. Експериментально аргументовано безпечність внутрішньоміхурового серійного застосування доксорубіцину, що може знизити прояви кардіотоксичності та покращити ефективність лікування.

### **Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому і основних положень дисертації**

Дисертаційна робота побудована за традиційною схемою, викладена на 203 сторінках друкованого тексту (основна текстова частина становить 130 сторінка) українською мовою. Вона складається із 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 208 найменування (з них 195 латиницею), додатків. Робота ілюстрована 14 таблицями та 40 рисунками.

Розглядаючи зміст основних розділів дисертаційного дослідження, необхідно відзначити наступне.



**Анотація** написана згідно вимог, відповідає матеріалу дисертації, стисло і конкретно відражає основні результати, містить положення наукової новизни та практичної цінності роботи.

**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 (PCM) в Україні та світі. У другому підрозділі приведені дані про сучасні підходи до фармакотерапії та про роль антраглікозидних антибіотиків в комплексному лікуванні PCM. 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 PCM. 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 PCM. 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% склали 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- $\alpha$  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 ендомізю), 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 та внутрішньоклітинного набряку), 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 підведені підсумки проведеного дослідження. Загалом даний розділ написаний у класичному стилі і побудований методологічно правильно. Отримані результати дослідження лягли в основу формування результатів та порівняння їх із відомими на сьогодні даними інших дослідників. Дисертантка переконує про необхідність і актуальність проведеного дослідження. Поволі авторка демонструє етапи проведеного дослідження, підтверджуючи власні дані даними сучасної літератури.

**Висновки** базуються на результатах дослідження, є цілком логічними, мають об'єктивне підґрунтя та носять інформативний характер, привертають на себе увагу вагомою науковою новизною та практичною значущістю для сучасної медицини. Всього у дослідженні сформульовано 5 висновків, які повністю відповідають завданням дослідження.

#### **Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення.**

Дисертаційна робота «Клініко-функціональні особливості кардіотоксичності доксорубіцину за системного та внутрішньоміхурового введення на тлі поверхневого раку сечового міхура (експериментально-клінічне дослідження)». Робота повністю відповідає «Вимогам до оформлення дисертацій», що затверджені наказом Міністерства освіти і науки України № 40 від 12.01.2017 р.

На момент проведення фахового семінару для апробації дисертації усі неточності усунені, зауваження ліквідовані. Претензій до дисертанта та його роботи немає. Дисертаційна робота в повній мірі відповідає спеціальності 222 «Медицина».

### **ВИСНОВОК**

За результатами фахового семінару вважаємо, що дисертація Годован Наталії Леонідівни за темою: «Клініко-функціональні особливості кардіотоксичності доксорубіцину за системного та внутрішньоміхурового введення на тлі поверхневого раку сечового міхура (експериментально-клінічне дослідження)», що представлена на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», є закінченою науковою працею, в якій наведено нові науково обґрунтовані результати, проведених особисто здобувачем, досліджень щодо вирішення науково-практичної та діагностичної задач, що полягає у оптимізації лікування онкологічних

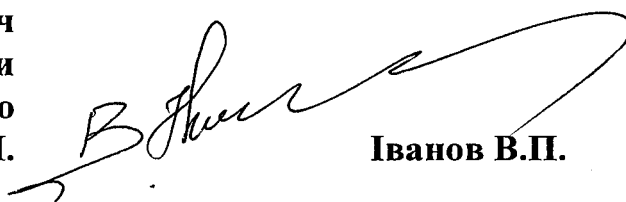
хворих на поверхневий рак сечового міхура, а також експериментальному обґрунтуванню доцільності серійного локального використання доксорубіцину з метою профілактики враження міокарду.

Отримані під час виконання дисертаційної роботи результати мають суттєве значення для сучасної медицини та підтверджуються документами, які засвідчують проведення таких досліджень. За основними змістовними ознаками, актуальністю, науковою новизною та обґрунтованістю основних положень, висновків і рекомендацій, теоретичним та практичним значенням, дисертація в повній мірі відповідає вимогам п. 10 Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 року, та рекомендується до проведення публічного захисту дисертації з метою присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина».

Висновок підготовлено за результатами фахового семінару, який відбувся 25.10.2021 року на базі кафедри променевої діагностики, променевої терапії та онкології.

**Голова комісії та фахового семінару з попередньої експертизи дисертації**

Д.мед.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова



Іванов В.П.

**Рецензенти:**

Д.мед.н., професор кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова



Лозинський С.Е.

Д.мед.н., професор кафедри біологічної та загальної хімії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова



Мельник А.В.

Підпис *Уманова* завіряю *ст. скер.* Відділу кадрів *Лозинський С.Е.* Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова *Мельника А.В.*  
"25" 10 2021 р.