

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Шарикіної Надії Іванівни на дисертаційну роботу доцента кафедри фармакології з клінічною фармакологією 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» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія

Актуальність теми дисертації. Онкологічна патологія продовжує займати перші рядки в списку причин захворюваності і смертності як в економічно розвинених країнах, так і в країнах, що розвиваються. За даними ВООЗ, рівень летальних випадків за величиною поступається лише захворюванням кардіо-васкулярної системи. Динамічний розвиток сучасної протипухлинної хіміотерапії дав шанси на суттєвий успіх у подоланні хвороби пацієнтам зі злоякісними новоутвореннями багатьох локалізацій, які раніше вважалися невиліковними. Однак, підвищення ефективності досягається шляхом інтенсифікації режимів лікування, що має негативні наслідки – збільшення кількості побічних ефектів протипухлинних лікарських засобів. Наявність ускладнень доволі часто стає завадою в досягненні максимальної лікувальної дії застосовуваних режимів, а отже, проблема профілактики та своєчасного усунення токсичних проявів хіміотерапії є однією з найбільш актуальних для онкологів України та світу.

За даними клінічних досліджень, прояви побічної дії різної вираженості та інтенсивності розвиваються у (80-96)% випадків. Успіх хіміотерапії залежить не лише від індивідуальної чутливості пухлини, а й можливості проведення повного курсу хіміотерапії, що у багатьох випадках стає проблемним, зважаючи на прояви ендогенної інтоксикації та пригнічення гемопоезу. Хіміопрепарати мають невисоку селективність, що сприяє розвитку різних типів токсичності. Уражаються не лише пухлинні, а й

здорові клітини та тканини, для яких характерна швидка проліферація. В першу чергу, це клітини крові, кісткового мозку, слизових, шлунково-кишкового тракту, гонад, фолікул волосся тощо. У лікуванні онкологічного процесу важливо ставитися до основного захворювання та до ускладнень хіміотерапії як до двох патологічних процесів, що протікають одночасно в одному організмі. Часом летальний наслідок може наступити навіть при ерадикації основної патології, внаслідок розвитку побічної дії хіміотерапії. Зважаючи на вище викладене, тема дисертаційної роботи має не тільки важливе теоретичне, а й суттєве практичне значення.

Отже, дисертаційне дослідження Шевчук О.О. спрямоване на теоретичне обґрунтування застосування нових засобів та їх комбінацій для усунення ускладнень хіміотерапії та поліпшення як результатів лікування, так і якості життя цієї категорії хворих, безумовно, є актуальним і доцільним.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами. Дисертаційна робота є фрагментом комплексних науково-дослідних робіт кафедри фармакології з клінічною фармакологією Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України. "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 природнього та синтетичного походження за різних патологічних станів" (№ державної реєстрації 0116U004148, (2016-2018) рр.) та НДР загально академічного 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".

Обсяг та структура дисертації

Дисертація побудована згідно вимог, що пред'являються до дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеню доктора наук, написана українською мовою, викладена на 306 сторінках машинописного тексту. Складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 8 розділів власних досліджень, обґрунтування результатів, а також висновків та списку використаних джерел літератури. У дисертаційній роботі міститься 24 таблиці, 32 рисунки. Список використаних джерел налічує 316 найменувань (127 – кирилицею, 189 – латиницею).

Оцінка змісту роботи та її завершеність

Вступ містить обґрунтування актуальності обраної теми, її зв'язок з науковим планом установи, де виконано роботу. Також висвітлено мету і завдання дослідження, його об'єкт та предмет, наукову новизну та практичне значення. Особистий внесок автора у виконанні проведених досліджень більш ніж достатній. Матеріали дисертації апробовані на численних вітчизняних та міжнародних фахових наукових форумах.

У **першому** розділі дисертації подано аналітичний огляд літератури стосовно проблеми побічної дії протипухлинних лікарських засобів та шляхів її зменшення. Ретельно проаналізовано можливості застосування ентеральної сорбційної терапії у клінічній практиці онкологів та у експериментальних дослідженнях.

Вичерпна інформація щодо стану досліджуваної проблеми дозволила авторові визначити суперечливі питання та перспективні напрямки подальших розробок.

Другий розділ дисертації висвітлює матеріал та методи дослідження. Автор наводить дані щодо методологічного забезпечення дослідження, вибору методу статистичної обробки отриманих даних та вивчення репрезентативності дослідження.

Для дослідження використано достатню кількість тварин та обрано адекватні меті та завданням роботи сучасні методи дослідження.

Третій розділ дисертації присвячений висвітленню ефективності застосування волокнистого вуглецевого ентеросорбента Карболайн для корекції побічних ефектів протипухлинного цитостатика цисплатину. Автор наводить результати біохімічних та гістологічних даних, масометричні дані та демонструє позитивні ефекти застосування ентеральної сорбційної терапії у щурів з перевивною карциномою Герена.

Четвертий розділ висвітлює розробку адекватної моделі цитостатичної мієлодепресії та демонструє відмінності між розробленими новими гранульованими вуглецевими ентеросорбентами С1 та С2 на моделі з використанням мелфалану в дозі 3 мг/кг. Описано структурно-сорбційні параметри досліджуваних ентеросорбентів, обґрунтовано вибір більш ефективного засобу корекції.

П'ятий розділ містить результати досліджуваних показників, у тому числі процесів апоптозу/некрозу нейтрофілів та лімфоцитів при застосуванні мелфалану у дозі 4 мг/кг та ефективність комбінації ентеросорбента С2 та препаратів Г-КСФ.

Шостий розділ детально висвітлює динаміку змін при застосуванні мелфалану у високій дозі 5,5 мг (практично ЛД₇₅) та показує можливості комбінованого застосування препаратів гранулоцитарного колоніє-стимулюючого фактора та ентеросорбента С2. Показано та проаналізовано показники летальності піддослідних тварин за умов застосування різних доз цитостатика мелфалану. Так, у групі тварин, які не отримували препаратів корекції, показник летальності склав 71,4%. Цифри були такі ж серед тварин, які отримували р-ГКСФ, – 71,4%. Застосування р-ГКСФ не запобігало загибелі тварин, хоча і сприяло зростанню усіх гематологічних показників. Комбінація ж р-ГКСФ та ентеросорбента С2 повністю попереджували смертність піддослідних тварин – усі щури вижили.

У сьомому розділі детально описано результати вивчення активності препаратів рекомбінантного гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора та ентеросорбента С2 на моделі цитостатичної мієлодепресії,

спричиненої мелфаланом, у щурів з перевивною карциномою Герена та досліджено їх вплив на кістковий мозок.

Восьмий розділ присвячений вивченню можливостей ентеросорбції та її комбінації з препаратами Г-КСФ для зменшення побічних ефектів антрациклінового антибіотика доксорубіцину на моделі субхронічної доксорубіцинової токсичності.

В останньому розділі узагальнено результати проведених досліджень, проведено їх ґрунтовний аналіз та порівняння.

Висновки є обґрунтованими та відповідають завданням дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів. Отримано нові дані та поглиблено існуючі уявлення про можливості ефективної корекції побічної дії протипухлинних лікарських засобів в експерименті за допомогою вуглецевих ентеросорбентів (волокнистого Карболайну та гранульованого адсорбенту С2) і препаратів гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора (офіційного лікарського засобу та вітчизняної розробки Інституту експериментальної патології, онкології та радіобіології імені Р.Є. Кавецького НАН України), особливо при їх комбінованому застосуванні.

Вперше доведено, що волокнистий вуглецевий ентеросорбент Карболайн зменшує системні токсичні ефекти алкілюючого засобу цисплатину і проявляє нефропротекторний ефект. Водночас доведено, що його застосування не зменшує протипухлинний ефект цитостатика. Вперше продемонстровано, що комбіноване застосування Карболайну з цисплатином сприяє проростанню сполучною тканиною перевивної карциноми Герена у піддослідних щурів.

Вперше показано, що спеціально розроблений ентеросорбент С2, аналог гемосорбента ГСГД, переважає за мієлопротекторним ефектом типовий ентеросорбент С1, аналог СКН. Це підтверджується на моделі мієлодепресії у щурів, спровокованої внутрішньовенним введенням біфункціонального алкілюючого препарату мелфалану (L-PAM) у різних дозах. Встановлено, що за умов уведення С2 кількість лейкоцитів у

периферичній крові на 8 добу після введення L-PAM у дозі 3 мг/кг була у 4,5 рази більшою, ніж у тварин контрольної групи (в тому числі кількість нейтрофілів зросла у 3,75 разів, а лімфоцитів – у 4,9 разів). Ці позитивні зміни супроводжувалися різким пригнічення чинників оксидативного стресу та суттєвою активацією показників антиоксидантного захисту. При підвищенні дози L-PAM до 4 мг/кг застосування комбінації С2 з препаратами Г-КСФ демонструвало зростання загальної кількості лейкоцитів у 2,4 рази. В той же час монозастосування засобів корекції сприяло зростанню показника на 40% та 60% відповідно.

Вперше доведено, що комбінація ентеросорбента С2 та препаратів гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора сприяє зростанню кількості тромбоцитів вдвічі. Ці зміни відбувалися на тлі помітного ренопротекторного ефекту, зниження показників оксидативного стресу та ступеня ендогенної інтоксикації, завдяки системній дії ентеросорбента С2. При застосуванні L-PAM у дозі 5,5 мг/кг комбінація вітчизняних засобів р-ГКСФ та ентеросорбента С2 повністю попереджувала смертність піддослідних тварин.

Вперше доведена ефективність комбінації ентеросорбції з препаратами Г-КСФ для пом'якшення та зменшення проявів побічних ефектів цитостатиків у експерименті, що супроводжувалося мієло-, кардіо-, нефропротекторною дією, покращенням гістологічної структури внутрішніх органів та тканин (тонкої кишки, селезінки, нирок, яєчок, печінки, серця, кісткового мозку). Вперше доведено позитивний вплив ентеросорбції на показники кардіогемодинаміки при субхронічній доксорубіциновій токсичності, що підтверджується позитивною динамікою маркерів ушкодження міокарда (АсАТ, КФК-МВ), зниженням рівня прозапальних цитокінів TNF- α та IL-1, відновленням окисно-відновного балансу, зниженням рівня ендогенної інтоксикації, відновленням і активацією ферментативної та неферментативної ланок антиоксидантної системи та

покращенням гістологічної структури досліджуваних органів піддослідних тварин.

Вперше доведений гонадопротекторний ефект досліджуваної комбінації засобів, що проявлялося суттєвим покращенням мікроструктури яєчок піддослідних щурів, яка була порушеною на тлі застосування мелфалану та доксорубіцину.

Вперше продемонстровано, що вітчизняна версія рекомбінантного гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора р-ГКСФ за своєю дією не поступається офіційному препарату філграстиму.

Вперше доведено, що застосування препаратів корекції, окремо та у комбінації не зменшує протипухлинної та цитостатичної активності мелфалану та цисплатину в експериментах на щурах з перевивною карциномою Герена.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані автором результати щодо ефективності ентеросорбції та препаратів Г-КСФ, які проявили виражену мієло-, гонадо-, нефро-, гепато- та кардіопротекторну дію на тлі введення антинеопластичних лікарських засобів (мелфалану, цисплатину та доксорубіцину) в експерименті, слугують підґрунтям для поглибленого клінічного дослідження результатів їх комбінованого застосування для пом'якшення проявів побічної дії протипухлинної хіміотерапії. Отримано факти синергічної дії досліджуваних чинників при їх комбінованому застосуванні. Доведено також, що застосування обох препаратів корекції, окремо та при їх комбінуванні, не зменшує протипухлинну та цитостатичну активність мелфалану та цисплатину в експерименті на щурах з перевивною карциномою Герена, що доводить можливість використання їх для розробки ефективних схем супровідної терапії онкологічних хворих у клініці.

Основні результати досліджень, які відображають особливості коригуючого впливу ентеральної сорбційної терапії та препаратів гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора, як окремо так і в

комбінації, на тлі застосування цисплатину, мелфалану та доксорубіцину в експерименті, впроваджено у навчальний процес профільних кафедр та лабораторій.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Всі теоретичні узагальнення, висновки і рекомендації, які сформульовані у дисертації, побудовані на матеріалах власних досліджень і за суттю відображають ті закономірності, які були виявлені шляхом аналізу власних результатів. Дисертантом проведені дослідження змін біохімічних та патоморфологічних показників функціонування внутрішніх органів та тканин (печінки, селезінки, тонкої кишки, серця, нирок, яєчок, кісткового мозку), процесів пероксидного окиснення ліпідів, активності антиоксидантної системи, показників кардіогемодинаміки, цитокінового статусу, процесів апоптозу та некрозу клітин у щурів за умов застосування протипухлинних препаратів цисплатину, мелфалану і доксорубіцину та їх експериментальної корекції за допомогою ентеросорбції та препаратів гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора, при їх окремому та комбінованому застосуванні, що викладено у матеріалах дисертації. Цифрові дані були піддані математичній обробці, що дало можливість провести теоретичне експериментальне обґрунтування комбінованого та монозастосування нових оригінальних вуглецевих ентеросорбентів та препаратів гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора для зменшення побічних реакцій протипухлинних лікарських засобів. Теоретичні положення і практичні рекомендації достатньо обґрунтовані і достовірні.

Повнота викладення результатів в опублікованих працях та їх рефераті. Результати досліджень, що викладені у дисертації, знайшли відображення у 48 наукових працях, з них: 21 стаття у фахових наукових журналах, рекомендованих МОН України, глави у трьох монографіях, виданих у закордонних видавництвах «NovaSciencePublishers» (категорія C SENSE), «WorldScientificPublishingCoPteLtd» (категорія B SENSE) та

«IntechOpen», 2 патенти на корисну модель, 22 – у матеріалах і тезах конференцій, з'їздів, конгресів. Видано трьома мовами (українською, російською та англійською). Практичні рекомендації з використання гранульованого вуглецевого ентеросорбента «Карболайн».

Автореферат дисертації оформлений згідно відповідних вимог, за змістом він відповідає дисертації та містить її основні положення.

Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення, виявлені на етапі попереднього її розгляду, виправлені.

Дискусійні питання:

1. Які механізми дії сорбентів? Загальні риси та відмінності.
2. Як Ви обґрунтували час підключення дії цитотоксичних агентів та колонієстимулюючих факторів?
3. Як, з Вашої точки зору, буде діяти комбінація при різних цитостатиках?
4. Які можуть бути віддалені наслідки дії на організм сорбентів та колонієстимулюючих факторів?
5. Як Ви бачите шляхи впровадження одержаних результатів?
6. Чи є доцільність у подальшому пошуку сорбентів та колонієстимулюючих факторів, виходячи з можливості продовження дослідження співвиконавцями?

Висновок щодо відповідності встановленим вимогам

Дисертаційна робота Шевчук О.О. «Обґрунтування застосування нових вуглецевих ентеросорбентів та препаратів гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора для мінімізації побічних реакцій протипухлинних лікарських засобів» за обсягом проведених досліджень, повнотою публікацій результатів роботи у фахових виданнях є закінченою науковою працею, в якій отримано нові, науково обґрунтовані експериментальні результати, що в сукупності є суттєвими для подальшого пошуку ефективних способів пом'якшення проявів побічної дії протипухлинних лікарських засобів. Представлена робота повністю

відповідає вимогам п. 10. «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 року (зі змінами), а її автор заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія.

Офіційний опонент

завідувач лабораторії онкофармакології
відділу фармакології
ДУ «Інститут фармакології та токсикології
НАМН України»,
доктор медичних наук, професор

Н.І. Шарикіна

