

ВІДГУК
офіційного опонента доктора медичних наук професора
І.Г. КУПНОВИЦЬКОЇ на дисертаційну роботу
ДОВГАНЯ РОМАНА СТЕПАНОВИЧА
на тему «Експериментальне обґрунтування
сумісного застосування антигіпертензивних
та метаболічних препаратів за умов артеріальної гіпертензії»,
представлену на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук
(спеціальність – 14.03.05 – фармакологія)

Актуальність теми дисертації Р.С. Довганя визначається насамперед поширеністю серцево-судинної патології взагалі й артеріальної гіпертензії (АГ) зокрема, яка є ризик-фактором ІХС і причиною розвитку смертельних аритмій серця, серцевої недостатності й інших ускладнень. І хоча медична громадськість світу має сучасні протоколи лікування АГ препаратами різних фармакологічних груп з різноманітними патогенетичними механізмами впливу, незважаючи на роботу фармацевтичних фірм з покращення комплаєнтності пацієнтів (комбіновані препарати, серцево-судинні поліпіли – полікомпонентні препарати у вигляді капсул з розміщеними в них в різних дозах статинами, інгібіторами АПФ, ацетилсаліциловою кислотою) і державну програму «Дешеві ліки» в Україні, ефективність лікування АГ низька. Контроль цільових артеріальних тисків не підтримується великою частиною лікарів і хворих, у клінічній практиці все більше пацієнтів з резистентною АГ та ускладненнями АГ: гіпертрофією лівого шлуночка і серцевою недостатністю, мікроальбумінурією і нирковою недостатністю, гострим коронарним синдромом і раптовою кардіальною смертю.

Це приводить до думки, що доступна гемодинамічна терапія недостатньо ефективна. Унаслідок цього виникла необхідність включення у стандартні схеми терапії препаратів, впливаючих на серце на клітинному рівні шляхом корекції серцевого енергетичного метаболізму. Метаболічне ремоделювання міокарда – мітохондріальна дисфункція міоцитів, дефіцит АТФ у них – це характерні зміни, виникаючі компенсаторно у відповідь на підвищення артеріального тиску. Тому не дивно, що список нових препаратів, впливаючих

на серцевий метаболізм постійно розширюється. І в практиці кардіолога широке застосування мають засоби метаболічної дії, які використовують з метою ліквідації гіпоксії, антиоксидантного впливу і корекції ендотеліальної дисфункції. І хоча аналіз світової літератури показує, що в цьому напрямку ведеться багато пошуків, їх результати часто суперечливі, крім того, вони не підтверджені багатоцентровими клінічними дослідженнями. Єдиний цитопротекторний препарат триметазидин включений в рекомендації Європейського товариства кардіологів з діагностики і лікування стенокардії й серцевої недостатності (2016).

Тому робота, виконана Р.С. Довганем, набуває актуальності, як цілісний труд, в якому проведене глибоке експериментальне дослідження вивчення впливу окремих представників антигіпертензивних препаратів різних класів (препаратів першого ряду) і двох вітчизняних метаболічних засобів різної дії окремо і в поєднанні на перебіг АГ у щурів, пероксидацію ліпідів як основного чинника пошкоджень клітинних мембран, осмотичну резистентність еритроцитів як моделі біологічної клітини, жирнокислотний склад ліпідів органів-мішеней і крові щурів та ультраструктуру міокарда, а також здійснена порівняльна оцінка квантово-хімічних властивостей молекул досліджуваних препаратів з оцінкою їх фармакодинамічних зв'язків з рецепторами і мембранами.

Пошук нових «комбінацій» лікарських засобів з метою корегувати не тільки АГ, але і впливати на структурно-функціональні параметри органів-мішеней для створення метаболічного профілактичного впливу, що буде попереджувати виникнення ускладнень АГ, серцевої і ниркової недостатностей, є актуальним для сучасної медицини.

Все вищеописане і складає актуальність обраної теми, як і те, що дисертаційна робота виконувалася відповідно до основного плану науково-дослідних робіт НМУ імені О.О.Богомольця і є фрагментом двох НДР кафедри фармакології на теми: «Експериментальне обґрунтування комбінованого застосування кардіотропних препаратів» № державної реєстрації 0111U009417 та «Обґрунтування ефективності метаболічних препаратів при сумісному

застосуванні з антигіпертензивними лікарськими засобами» № державної реєстрації 0115U004158. Автор є співвиконавцем обох науково–дослідних робіт.

Очевидною є наукова новизна дослідження. Зокрема, встановлено, що у щурів із спадковою індукованою стресом АГ на відміну від щурів лінії Вістар у кардіоміоцитах правого передсердя зменшена кількість передсердно-уретичного пептиду, більше маркерів окисної модифікації мітохондріальних білків, збільшується ступінь відкриття мітохондріальних пор у міокарді й тканинах головного мозку. Показано в порівняльному аспекті значимість периндоприлу у ремоделюванні міокарда – він краще, ніж індапамід і ніфедипін, відновлює об'ємну щільність міофібрил, площу і щільність мітохондрій, збільшує кількість гранул передсердного натрійуретичного пептиду.

Дисертантом установлено, що сумісне застосування антигіпертензивних засобів з метаболічними препаратами відновлює енергетичний баланс у міокарді, склад жирних кислот; небіволол в поєднанні з елгацином – зменшує перескорочення міофібрил більше, ніж інші досліджувані препарати; індапамід з елгацином покращує енергетичні запаси в міокарді.

За результатами квантово–хімічних досліджень молекул антигіпертензивних речовин установлено механізми зв'язування з рецепторами (небіволол), складовими мембран (периндоприл), встановлено місце електронодонорних і електроноакцепторних центрів.

Здійснено теоретичне й експериментальне диференційоване обґрунтування доцільності комбінованого введення антигіпертензивних препаратів з елгацином і ангіоліном у залежності від патоморфологічних і біохімічних змін в органах–мішенях.

За матеріалами дисертації отримано п'ять декларативних патентів України на винахід.

Одержані результати та їх основна інтерпретація чітко і логічно узагальнені в розділах і відображають наукову і практичну цінність рецензованої роботи. Все це обґрунтоване на глибокому різнобічному коректному аналізі дослідження 350 статевозрілих білих щурів – 40

нормотензивних лінії Вістар і 310 щурів із спадковою індукованою стресом гіпертензією.

Дослідження проведені на високому сучасному методичному рівні, їх інформативність і достовірність не викликають сумнівів.

Різноманітність використаних діагностичних методів і надійність прийомів статистичного аналізу в цілому відповідають науковим завданням виконаного дисертантом дослідження. Це плетизмографія, фотометрія кількості гемолізованих еритроцитів, газорідинна хроматографія з розділом жирних кислот, визначення ступеня вираженості оксидативного стресу з дослідженням кількості молекул середньої маси, ступеня окислювальної модифікації білків у мітохондріях міокардіоцитів та функціональної активності мітохондрій, електронна мікроскопія міокарда, структура молекул досліджуваних препаратів за допомогою квантово-хімічних характеристик. Отримані в процесі дослідження дані автор обробляв за допомогою сучасних статичних програм. Вивчення показників виконував у залежності від їх розподілу за методами параметричної або непараметричної статистики.

Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, їх аналізу й обговорення, висновків і списку використаної літератури. Робота викладена на 320 сторінок основного тексту, містить 47 таблиць і 72 рисунки. Дисертація легко читається. Написана доброю літературною і професійною мовою.

У вступі чітко визначені актуальність і новизна дослідження, поставлені мета роботи і завдання, які буде вирішувати автор.

В огляді літератури проаналізовано найновіші літературні дані щодо гіпертрофії міокарда як складової АГ і фактора ризику її ускладнень та зміни міокарда під впливом антигіпертензивних засобів; роль ендотеліальної дисфункції при АГ; значення квантово-хімічних досліджень лікарських засобів для розуміння фармакологічних ефектів і порівняльної дії медикаментів з точки зору їх структури; місце метаболічних препаратів у фармакотерапії АГ. Оскільки робота носить експериментальний характер, описані моделі АГ.

Узагальнення результатів численних досліджень дозволило автору визначити найбільш актуальні питання і найменш вивчені проблеми, на підставі чого були сформовані основні напрямки власного дослідження.

Власні дані викладені у 5 главах наукової роботи. Третя глава дисертації присвячена оцінці артеріального тиску і осмотичних властивостей мембран еритроцитів, вмісту жирних кислот у внутрішніх органах нормотензивних щурів та тварин з АГ і особливостей ультраструктури міокарда щурів під впливом сумісного застосування β -адреноблокатора небівололу з елгацином і ангіоліном. Про доцільність застосування β -адреноблокаторів при АГ ведуться дискусії протягом багатьох років. Дисертант обґрунтовує застосування небівололу ще і впливом на клітинні мембрани (за даними осмотичної резистентності еритроцитів). За даними одержаних результатів, особливо складу насичених і ненасичених жирних кислот в міокарді, обґрунтовано доцільність сумісного застосування небівололу з елгацином, оскільки саме в такій комбінації проявляється нормалізуючий вплив на кількість архідонової кислоти в міокарді. Комбіноване застосування небівололу з іншим метаболічним засобом - ангіоліном відновлює об'ємну щільність міофібрил, зменшує площу мітохондрій кардіоміоцитів, що доцільно враховувати для корекції структурних змін лівого шлунка і правого передсердя. Автор установив, що сумісне застосування небівололу з метаболічними лікарськими засобами елгацином і ангіоліном є високоефективними комбінаціями і може бути експериментальним підґрунтям для застосування їх у клініці.

У наступних трьох розділах наведені результати інструментально-лабораторних досліджень щурів з артеріальною гіпертензією, які отримували периндоприл, ніфедипін й індапамід окремо і в комбінації з досліджуваними метаболічними засобами. Установлено, що кожен з антигіпертензивних препаратів мав більш-менш виражений вплив на досліджувані параметри. Так, індапамід проявляв найменшу антигіпертензивну дію, що завжди було відомо, і найбільше стабілізував клітинні мембрани, не впливав на вміст жирних кислот і АТФ у міокарді щурів з артеріальною гіпертензією, на ультраструктуру міофібрил і кількість гранул передсердно-уретичного фактора. Поєднане

застосування метаболічних препаратів з індапамідом змінювало його фармакодинамічні ефекти. Дисертант установив, що для нормалізації вмісту жирних кислот у внутрішніх органах і зменшення кількості передсердного натрійуретичного фактора у передсерді доцільно застосовувати індапамід з ангіоліном, а для покращення ультраструктури міокарда і зменшення процесів пероксидації в ньому – індапамід з елгацином.

Цікаво, що периндоприл, за даними дисертанта, нормалізує проникність клітинних мембран, щільність мітохондрій і міофібрил, структуру гранул передсердного натрійуретичного пептиду, біохімічні процеси в міокарді. Він є єдиним препаратом з 4-ьох досліджуваних, що не потребує комбінації з засобами метаболічної дії.

У главі дисертації, присвяченій вивченню впливу ніфідипіну на структурно–функціональні показники міокарда, автор стверджує про доцільність комбінації скоріше з елгацином, ніж з ангіоліном, обґрунтовуючи це впливом елгацину на нормалізацію морфометричних показників міокарда і відновлення кількості жирних кислот у ньому.

У сьомій главі розміщені результати дослідження впливу структури молекул антигіпертензивних і метаболічних засобів на їх фармакодинамічні ефекти з описом енергетичних характеристик та електронної густини. Аналізуючи кожен молекулу досліджуваних засобів, дисертант узагальнює, що комбінації цих препаратів, завдяки стабілізації кількості жирних кислот, ліквідації мітохондріальної дисфункції у органах-мішенях, запобігають енергетичний дефіцит і покращують ультраструктуру тканин.

В останньому розділі автор узагальнює результати дисертаційної роботи, співставляє одержані дані з даними досліджень у вітчизняній та світовій літературі. Ураховуючи метаболічні зміни в міокарді у щурів з АГ, дисертант приходить до висновку, що необхідно включати у стандартні схеми терапії АГ препарати, впливаючі на серце на клітинному рівні шляхом корекції серцевого енергетичного метаболізму, тим більше, що досліджувані метаболічні засоби є гемодинамічно нейтральними, тобто безпечними в плані негативних явищ з боку артеріального тиску при поєднанні з антигіпертензивними препаратами.

Головним практичним значенням виконаного дослідження є експериментальне обґрунтування доцільності і перспективності застосування в клінічній практиці нового напрямку фармакотерапії АГ – поєднання антигіпертензивних і метаболічних засобів ангіоліну та елгацину для комбінованого впливу на біохімічні та структурні зміни в органах-мішенях. Також дисертант установив за станом мітохондрій і саркомерів кардіоміоцитів, за кількістю гранул передсердного натрійуретичного пептиду, вмістом жирних кислот і АТФ, що додаткове застосування ангіоліну й елгацину посилює фармакодинамічні ефекти антигіпертензивних препаратів. Заслужують уваги встановлені автором зменшення проявів патогенетичних механізмів артеріальної гіпертензії, що реалізує захисну дію на органи-мішені в умовах патологічного стану.

Викладення власних даних повне, добре ілюстроване, висновки формулюють одержані результати.

Основні положення дисертації знайшли відображення в 44 друкованих працях і доповідались автором на вітчизняних і зарубіжних з'їздах, конгресах і конференціях. Зміст автореферату відображає основні положення дисертаційної роботи.

Результати дослідження можуть бути використані в клінічній - кардіологічній і терапевтичній практиці з метою профілактики виникнення і корекції гіпертрофії і ремоделювання лівого шлуночка, розвитку серцевої недостатності й аритмій у хворих на АГ.

Оформлення дисертації відповідає вимогам ДАК України.

Таким чином, рецензована робота заслуговує позитивної оцінки. При її читанні виявлені деякі орфографічні і друкарські помилки, неточності. Крім того, як у дисертації, так і в авторефераті, подані рисунки, де досліджувані величини в різних органах тварин чи під впливом різних препаратів в одному органі з'єднані однією лінією. Я вважаю, що слід було б показати зміни величин стовпчиками різної висоти. Висновки роботи слід конкретизувати. Ці зауваження не зменшують вартості роботи.

При ознайомленні з дисертацією виникло ряд запитань до автора:

1. Ви вказуєте, що у щурів з АГ майже у 3 рази менша кількість передсердного натрійуретичного пептиду у правому передсерді, ніж у нормотензивних (висновок 7). Очевидно, має місце помилка, оскільки визначалася кількість гранул, що його синтезують, в передсерді, а не вміст самого атріопептиду. Як Ви пояснюєте зменшення кількості гранул передсердного натрійуретичного пептиду у щурів до лікування? Адже в умовах АГ, розтягнених передсердь, кількість гормону в крові збільшується. Яка роль цього пептиду для організму? Чому запропоноване поєднання антигіпертензивних препаратів з метаболічними збільшує кількість передсердних гранул натрійуретичного пептиду (висновок 11)?
2. Значимість насичених і ненасичених жирних кислот для структури і функції внутрішніх органів живих організмів відома. Як Ви пояснюєте зменшення кількості ненасичених жирних кислот у міокарді під впливом небівололу? Чому треба відновлювати вміст насичених жирних кислот у щурів з артеріальною гіпертензією (висновок 3)?
3. Оскільки у роботі вивчався вплив антигіпертензивних і метаболічних препаратів окремо і в комбінаціях на ряд досліджуваних показників у щурів з АГ, то чи не порекомендуєте Ви практичному кардіологу, яке поєднання препаратів є найдоцільнішим, з Вашої точки зору, і при яких змінах у крові (при активації пероксидації ліпідів, зменшенні кількості арахідонової, лінолевої, лінолінової і т. д. жирних кислот) чи мембранних і структурних параметрів внутрішніх органів, наприклад, при гіпертрофії лівого шлуночка.

Висновок: Дисертаційна робота Довганя Романа Степановича «Експериментальне обґрунтування сумісного застосування антигіпертензивних та метаболічних препаратів за умов артеріальної гіпертензії», представлена на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за фахом 14.03.05 – фармакологія, є завершеною науковою працею, що містить нові обґрунтовані результати, які в сукупності визначають актуальну проблему сучасної фармакотерапії АГ і профілактики розвитку її ускладнень - експериментального

обґрунтування доцільності й перспективи застосування комбінації антигіпертензивних препаратів і метаболічних засобів, встановлення особливостей їх впливу в порівняльному аспекті на біохімічні й структурні зміни в міокарді й інших органах-мішенях. Це дозволяє вважати, що дисертаційна робота Довганя Р.С. повністю відповідає п.10 Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.13р. №567, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія.

Завідувач кафедри
клінічної фармакології та фармакотерапії
ДВНЗ «Івано-Франківський національний
медичний університет»
доктор медичних наук, професор



І.Г. Купновицька

