

## ВІДЗИВ

офіційного опонента професора Г.І. Степанюка на дисертаційну роботу Ракетської Олени Олександрівни "Експериментальні дослідження кардіопротекторних властивостей похідних бурштинової кислоти", представленої до спеціалізованої вченої ради Д 26.550.01 при ДУ "Інститут фармакології та токсикології НАМН України" на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія

### **Актуальність теми.**

Дисертаційна робота О.О. Ракетської "Експериментальні дослідження кардіопротекторних властивостей похідних бурштинової кислоти" присвячена вирішенню важливої проблеми сучасної фармакології – розробці нового підходу до послаблення проявів токсичного впливу на організм, зокрема, на серце, доксорубіцину та фторвмісних препаратів. Останні, як відомо, ефективно застосовуються в клініці, зокрема, в онкології. Однак, широкому їх використанню нерідко зашкоджує наявність кардіотоксичності.

Сучасні лікарські засоби (дексразоксан, тіотриазолін, нікотинамід, альтан, кверцетин, кислота фолієва та ін.), які використовують з метою послаблення негативного впливу на міокард доксорубіцину та фторвмісних препаратів, не завжди задовільняють запити клініцистів, що спонукає до пошуку та розробки нових шляхів корекції кардіотоксичності вказаних цитостатиків.

Саме це і стало цілком обгрунтованим вибором О.О. Ракетською для свого дослідження похідних бурштинової кислоти яктону та мексикору, широкий спектр фармакологічних ефектів яких добре співставляється з патогенезом кардіоміопатій, обумовлених доксорубіцином та фторвмісними препаратами, зокрема, фторурацилом. Все це безсумнівно вказує на актуальність теми даної дисертаційної роботи.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційне дослідження виконане у рамках наукових тематик кафедри фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця "Експериментальне обгрунтування комбінованого застосування кардіотропних препаратів (№ держреєстрації НДР 0111U009417) та "Фармакологічні властивості похідних янтарної кислоти за умов гіпоксії" (№ держреєстрації НДР 0115U004161). Дисертант є співвиконавцем зазначених НДР.

## **Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Отримані О.О. Ракетською результати та розроблені на їх основі наукові положення та висновки щодо кардіопротекторних властивостей похідних бурштинової кислоти яктону та мексикору в умовах доксорубіцинової кардіоміопатії (ДКМП) та фторидної інтоксикації базуються на достатній кількості експериментальних досліджень, виконаних на 64 безпородних білих мишах, 238 щурах лінії Вістар та 63 кролях породи Шиншилла. Експерименти проведено на моделях ДКМП та фторидної інтоксикації, які цілком адекватні клінічним ситуаціям.

Величину захисного ефекту на організм яктону та мексикору оцінювали за низкою достатньо інформативних показників: вплив на гостру токсичність доксорубіцину та натрію фториду у мишей, характеристика детоксуючої функції печінки, стан метаболічних процесів в ушкодженному міокарді (проксидантно-антиоксидантний гомеостаз та протеїнсинтез, енергетичний обмін за динамікою аденілових нуклеотидів, креатинфосфокінази, цитохром-С-оксидази, лактату, глутамату, аспартату, глікогену та ін., стан бар'єрної функції мітохондріальних мембран - за показниками відкриття мітохондріальної пори та мембранного потенціалу, а також показниками метаболізму NO та тіол-дисульфідної системи в серці. В окремій серії експериментів досліджено вплив яктону на кардіальну та системну гемодинаміку в умовах модельних інтоксикацій у кролів. Крім цього проведено квантово-хімічні дослідження механізмів захисної дії бурштинової кислоти на серце.

Фактичний матеріал достатньо повно ілюстрований таблицями та рисунками. Достовірність отриманих результатів не викликає сумнівів, оскільки базується на великій кількості сучасних інформативних методів дослідження та коректної обробки цифрового матеріалу. Усі теоретичні узагальнення та висновки дисертації базуються на результатах власних досліджень і цілком відображають закономірності, які були виявлені у ході проведених експериментів. Тому є всі підстави вважати, що наукові положення та висновки даної дисертації є цілком обґрунтовані, узгоджені з метою та задачами дослідження.

### **Наукова новизна.**

У ході проведених досліджень вперше отримано переконливі дані про спроможність похідних бурштинової кислоти яктону та мексикору чинити

виразну захисну дію на серцевий м'яз в умовах ДКМП, а також яктону на тлі фторидної інтоксикації.

Антиоксична дія яктону при гострому отруєнні мишей доксорубіцином та натрію фторидом проявилась дозозалежно вірогідним зростанням величини показника ЛД<sub>50</sub>. Це корелювало із наявністю у вказаного препарату гепатопротекторних властивостей за тіопенталовим тестом у мишей.

Вперше доведено, що кардіопротекторна дія яктону при ДКМП та фторидній інтоксикації супроводжується нормалізуючим впливом на порушені показники кардіальної та системної гемодинаміки.

В основі захисного ефекту яктону та мексикору при ДКМП та яктону при фторидній інтоксикації лежить їх спроможність запобігати змінам показників проксидантно-антиоксидантної системи та енергетичного обміну в ушкодженому міокарді. В певній мірі кардіопротекторна дія обумовлена його сприятливим впливом на показники NO – обміну.

Вперше досліджені квантово-хімічні властивості яктону, завдяки яким в його молекулі визначені ділянки, які сприяють взаємодії яктону з позитивно зарядженими молекулами біологічно активних речовин та протонами.

### **Практичне значення отриманих результатів.**

Отримані дані значно розширили та поглибили наші знання про фармакодинаміку похідних бурштинової кислоти, зокрема яктону та мексикору.

Визначення механізмів кардіопротекторного ефекту яктону та мексикору є теоретичним обґрунтуванням доцільності застосування препаратів, що містять бурштинову кислоту, разом з антрацикліновими антибіотиками та антиметаболітами фторидного походження.

Наявність у яктону та мексикору виразної захисної дії на серцевий м'яз в умовах ДКМП, а також яктону при фторидній інтоксикації є підставою для клінічних випробувань вказаних лікарських засобів у відповідних онкологічних та гематологічних хворих з метою оптимізації фармакотерапії.

### **Оцінка змісту роботи та її завершеності.**

Дисертація О.О. Ракетської побудована за класичною схемою, викладена на 163 сторінках комп'ютерного тексту. Робота складається із вступу, огляду літератури, розділу "Матеріали та методи дослідження", 4-х розділів власних досліджень, розділу "Аналіз та узагальнення результатів", висновків та списку літературних джерел, який включає 166 найменувань кирилицею та 76 – латиницею. Дисертація ілюстрована 15 таблицями та 16 рисунками.

У вступі чітко обгрунтовано та викладено актуальність проблеми, визначено мету і задачі дослідження, наукову новизну та практичну значимість роботи, вказано особистий внесок здобувача у виконання дисертаційної праці, перераховано наукові заходи, на яких проведена апробація фрагментів роботи.

В "Огляді літератури" автором розкрито сучасні погляди щодо патогенетичнообгрунтованого застосування метоболітотропних препаратів у якості протекторних засобів при доксорубіциновій кардіоміопатії та фторидній інтоксикації. Наведено фармакологічні властивості бурштинової кислоти та її похідних, а також квантово-фармакологічні властивості метаболітичних препаратів.

У розділі 2 "Матеріали та методи дослідження" наведено опис використаних у роботі фармакологічних, токсикологічних, біохімічних, квантово-хімічних та статистичних методів дослідження, відомості про моделювання патологічних станів, обгрунтування ефективних доз яктону та мексикору.

Розділ 3 присвячений визначенню впливу яктону на токсичність доксорубіцину та натрію фториду в експериментах на мишах та тривалість тіопенталового сну у щурів. Встановлено, що яктон дозозалежно знижує гостру токсичність доксорубіцину та натрію фториду в експериментах на мишах, а також скорочує тривалість тіопенталового сну у щурів на фоні доксорубіцину, фторуроцилу, натрію фториду, що вказує на наявність у нього дезінтоксикаційної дії при суміжному застосуванні з антрацикліновими антибіотиками та фторвмісними сполуками.

Розділ 4 присвячений аналізу впливу яктону на діяльність серця та показники системної гемодинаміки кролів в умовах ДКМП та фторидної інтоксикації.

Встановлено, що попереднє введення кролям перед доксорубіцином яктону в дозі 560 мг/кг у курсовому режимі викликає кардіопротекторну дію стосовно показників скоротливої активності міокарду. На це вказувало підвищення значень максимального тиску лівого шлуночку, системного артеріального тиску, робочого індексу лівого шлуночку, запобігання порушення системної гемодинаміки.

Аналогічна дія яктону мала місце при його попередньому введенні перед інтоксикацією фторурацилом та натрію фторидом стосовно всіх показників діяльності серця та систематичної гемодинаміки.

У розділі 5 надається визначення впливу похідних бурштинової кислоти на перебіг прооксидантно – антиоксидантного гомеостазу та енергетичного обміну в міокарді щурів з доксорубіциновою кардіоміопатією та фторидною інтоксикацією.

В умовах доксоробуцинової кардіоміопатії та фторидної інтоксикації (натрієм фторидом і фторуроцилом) яктон і мексикор нормалізували показники прооксидантно - антиоксидантного гомеостазу, зокрема активність супероксиддисмутази, глутатіонредуктази, глутатіонпероксидази, вміст маркерів окисного пошкодження білків.

Водночас яктон і мексикор нормалізували в ушкодженому серці показники протеїнсинтезу (вміст мітохондріального і цитоплазматичного білку, коефіцієнт білок/сечовина), що свідчить про репаративні властивості сукциновмісних препаратів.

Доведено, що при моделюванні патологічних станів яктон і мексикор інтенсифікують показники, які характеризують процеси енергосинтезу, переносу енергії (компоненти аденілової системи і активність креатинфосфокінази), а також компонентів дихального ланцюга (активність цитохром-С-оксидази).

Разом з цим вказані препарати відновлюють рівень показників системи гліколізу (пірувату, ізоцитрату, малату, лактату) в ушкодженому міокарді, а також глюконеогенезу і глікогенолізу (вміст глікогену і глюкозо-6-фосфату). Вплив похідних бурштинової кислоти на вміст малату, ізоцитрату, глутамату, аспартату і активність малатдегідрогенази пояснює їх нормалізуючу дію на активність малатаспартатного шунта.

При доксорубіциновій кардіоміопатії і фторидній інтоксикації яктон також нормалізує показники синтезу транспорту і метаболізму оксиду азоту і тіолдисульфідної системи, які посідають чільне місце у його кардіопротекторній дії.

У розділі 6 на підставі проведених квантово-хімічних розрахунків молекули яктону встановлено, що похідні бурштинової кислоти мають широкий спектр фармакологічної дії, а аналіз розташування молекулярних орбіталей у молекулі яктону та його протонованій формі виявляє можливість функції електродонорних та електроноакцепторних центрів, які впливають на характер взаємодії з біолігандами.

Аналізуючи та узагальнюючи результати проведених досліджень, О.О. Ракетська проявила себе достатньо кваліфікованим науковцем, який добре знає проблему, яку вивчає, вірно оцінює отримані дані, належним чином співставляє їх з літературними даними, робить обґрунтовані висновки.

Висновки дисертації містять фактичний матеріал, відображають сутність проведених експериментів і цілком відповідають поставленим задачам досліджень.

Список використаних літературних джерел, у якому переважають публікації останніх 7-10 років, оформлено згідно з вимогами держстандарту.

### **Повнота викладення результатів в опублікованих працях та авторефераті.**

Результати проведених досліджень та основні наукові положення роботи у достатній мірі відображені у 25 наукових працях, у т. ч. 13 статтях у фахових журналах, з них – 3 одноосібні статті, 1– науково-метричному журналі, 9 – у тезах матеріалів з'їздів, конгресів, конференцій. Отримано 3 патенти України на корисні моделі.

Автореферат дисертації побудований згідно з вимогами ДАК України і за змістом повністю відповідає дисертаційній роботі.

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

Позитивно характеризуючи роботу, слід звернути увагу на деякі її недоліки, які мають переважно технічний характер.

1. В окремих місцях відсутні посилання на літературні джерела:
  - с. 27 (4 та 5 абзаци), с.34 (1<sup>й</sup> абзац),
  - с. 78 - останній абзац,
  - с. 85 - 1<sup>й</sup> абзац,
  - с. 95 - 1<sup>й</sup> та 2<sup>й</sup> абзаци; с. 106, 1<sup>й</sup> абзац; с. 117, 1<sup>й</sup> і 3<sup>й</sup> абзаци, с. 120, 1<sup>й</sup> абзац.
2. Деякі аббревіатури не внесено до списку скорочень:
  - с. 33 – НМУ; с. 37, 107 – МО; с. 38, 109 – ЕП;
  - с. 49, 121 – МДГ; с.107 – еВ; с. 117 – МП.
3. Велика кількість аббревіатур (54) в окремих місцях затрудняє читання та осмислення наведених даних.
4. На рис. 5.3 – 5.7 по осі ординат не вказано одиниці вимірювання показників.
5. Мають місце граматичні та стилістичні помилки:
  - с. 20 (передостанній абзац); с. 25 (останній абзац); с. 29 (3<sup>й</sup> абзац); с. 36 (4<sup>й</sup> абзац); с. 38 (1<sup>й</sup> абзац);
  - с. 77 - у назві розділу 5.2;
  - с. 78, 2<sup>го</sup> абзацу - ДОК інтоксикацією; с.79.2 абзац – електротранспортний;
  - с. 83, 1<sup>й</sup> абзац - інтонсикація; с. 86, останній абзац – здібність – це спосібність.
6. Пропозиції:
  1. На сс. 62 та 69, 3<sup>й</sup> абзац доцільно навести джерела, з яких отримано представлені розрахунки показників кардіальної гемодинаміки.
  2. У розділі 2 слід перерахувати усіх виробників досліджуваних речовин.

Зазначені зауваження не мають принципового характеру і суттєво не впливають на науково-практичну цінність дисертації, яка в цілому заслуговує високої оцінки.

Хотілось би почути думку дисертанта на такі дискусійні питання.

1. У чому, на Вашу думку, полягає основна перевага яктону як кардіопротекторного засобу в умовах доксорубіцинової кардіоміопатії та фторидної інтоксикації перед мексикором?

2. В розділі 4 Вами досліджено дію яктону на діяльність серця та показники системної гемодинаміки в умовах ДКМП та фторидної інтоксикації. Чому паралельно не вивчено дію мексикору в аналогічних умовах? Це дало б можливість виявити певні переваги одного ЛЗ над іншим.

3. Які побічні ефекти можуть викликати похідні бурштинової кислоти, а також, можливі, в яктону?

4. Які перспективи впровадження яктону в практичну медицину?

### **Рекомендації щодо використання результатів дисертації на практиці.**

Отримані дані обґрунтовують доцільність поглибленого вивчення механізмів захисної дії бурштинової кислоти яктону та мексикору в умовах доксорубіцинової та фторидної інтоксикації.

Результати проведених досліджень доцільно видати у вигляді Інформаційного листа про нововведення у медицину для впровадження у науковий процес лабораторій та кафедр, які займаються проблемою кардіопротекції.

### **Висновок щодо відповідності встановленим вимогам.**

Дисертаційна робота Ракетської Олени Олександрівни "Експериментальні дослідження кардіопротекторних властивостей похідних бурштинової кислоти" за обсягом проведених досліджень, їх науковим рівнем, ступенем вирішення важливої науково-теоретичної проблеми – розробка нового підходу до послаблення кардіотоксичності доксорубіцину та фторвмісних сполук, повнотою публікацій результатів дослідження у фахових виданнях, відповідає паспорту спеціальності 14.03.05 – фармакологія.

Дана дисертація є самостійною, завершеною науково-дослідницькою працею з актуальної теми фармакології. На підставі багатопланового систематизованого дослідження з використанням сучасних методичних підходів вперше отримані науково обґрунтовані дані, які дають

підставу стверджувати про наявність у яктону та мексикору виразної захисної дії на серце в умовах доксорубіцинової кардіоміопатії, а у яктону також при токсичній дії на міокард фторвмісних сполук.

За актуальністю обраної теми, об'ємом виконаних досліджень, новизною отриманих результатів та їх науково-практичним значенням дисертація Ракетської Олени Олександрівни "Експериментальні дослідження кардіопротекторних властивостей похідних бурштинової кислоти", відповідає п.11 "Положення про порядок присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника", затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.13р. №567, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія.

Офіційний опонент –  
професор кафедри фармакології  
Вінницького національного медичного  
університету ім. М.І. Пирогова  
д. мед. н., професор



Г.І. Степанюк

27.10.2016р.

