

ВІДГУК

офіційного опонента д.мед.н., професора Бориса Руслана Миколайовича на дисертаційну роботу Філіпець Наталії Дмитрівни «Експериментальне вивчення нефропротекторної дії модуляторів калієвих і кальцієвих каналів за умов гострого і хронічного пошкодження нирок», подану до офіційного захисту у 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

1. Актуальність теми дисертації.

Необхідність безперервного пошуку засобів ефективної нефропротекції зумовлена як щорічним зростанням питомої ваги хвороб нирок у структурі загальної захворюваності, так і закономірним прогресуючим порушенням функцій нирок до термінальної стадії ниркової недостатності. Нирки віддзеркалюють стан органів і систем, тому пошкодження нирок виникають як при безпосередній дії нефротоксикантів, так і є наслідком коморбідної патології. У зв'язку з цим, вдосконалення медикаментозної нефропротекції впровадженням нових лікарських засобів, спрямованих на пригнічення патогенетичних механізмів розвитку нефрологічних захворювань є важливою науковою та клінічною проблемою.

Актуальність дослідження полягає в тому, що вивчались ренальні ефекти активатора АТФ-залежних калієвих (K_{ATP}) каналів – флокаліну, який синтезовано в Інституті органічної хімії НАН України у відділі хімії фторорганічних сполук під керівництвом професора Л.М. Ягупольського. Система K_{ATP} каналів забезпечує ендогенний захист при ішемії та гіпоксії клітин. Швидке відкриття K_{ATP} каналів у відповідь на зниження вмісту АТФ приводить до пригнічення некерованого входу іонів Ca^{2+} в клітину та попередження Ca^{2+} -індукованих реакцій, зменшення потреби клітин у кисні та збереження ресурсів, зокрема, АТФ.

Варто зауважити, що представники гетерогенного за хімічними ознаками класу блокаторів кальцієвих каналів застосовуються для лікування патології нирок,

особливо при системних захворюваннях. Тому вибір для порівняльної оцінки нефротропних ефектів флокаліну блокатора кальцієвого току дилтіазему, похідного бензотіазепіну, є цілком обґрунтованим.

Слід відзначити, що багатограними дослідженнями вітчизняних науковців були встановлені кардіопротективний, коронародилататорний, антиангінальний, антиаритмічний, антигіпертензивний; церебропротекторний, антиконвульсивний ефекти. Дослідження впливу флокаліну на функціональний стан нирок не проводились. Безумовно, що обрана тема дисертаційної роботи щодо вивчення нефропротекторної дії активатора K_{ATP} каналів на стадіях розвитку гострого і хронічного пошкодження нирок, а також розкриття механізмів ренальних ефектів флокаліну є своєчасним і необхідним науковим дослідженням для розширення експериментального обґрунтування клінічної апробації потенційного лікарського засобу поліорганного захисту.

2. Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.

Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної роботи центральної науково-дослідної лабораторії Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет МОЗ України», м. Чернівці, за темою: «Патогенетичне лікування дисфункції проксимального відділу нефрону та синдрому втрати іонів натрію з сечею, попередження розладів клубочково-канальцевого, канальцево-канальцевого балансу та тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку за умов впливу екологічно несприятливих чинників», № держреєстрації 0112U003545. Дисертація також є фрагментом науково-дослідної роботи кафедр фізіології ім. Я.Д. Кіршенבלата та фармакології БДМУ: «Дизрегуляторні порушення нейроімуноендокринних взаємовідносин та шляхи їх корекції», № держреєстрації 0114V002469.

3. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна.

Завдання дослідження цілком відповідають поставленій меті та спрямовані на її досягнення. Побудова та організація роботи логічні та послідовні. Загальна

кількість досліджень є цілком достатньою для основних наукових положень і висновків, на що вказує загальна кількість досліджень (540 лабораторних нелінійних білих щурів) і інформативність результатів (54 таблиці). При проведенні експериментальних досліджень застосовані сучасні об'єктивні методи фізіологічних, патофізіологічних, біохімічних, гістологічних досліджень, які адекватні поставленим завданням. Результати досліджень опрацьовані статистичними методами з використанням кореляційного аналізу, що забезпечило достовірність наукових положень, науково-практичного значення, висновків, які сформульовані згідно встановлених завдань, достатньо обґрунтовані, достовірні, логічно слідує з представленого матеріалу, а отримані на їх основі дані є репрезентативними.

4. Новизна дослідження та одержаних результатів.

У роботі показано, що зміни функціонального стану нирок після введення флокаліну на тлі водно-сольових навантажень визначають регулювальні можливості активатора K_{ATP} каналів на тлі гіпергідратації організму та є реакціями забезпечення водно-осмотичної рівноваги.

Встановлено ефективність флокаліну за умов зниженої активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) еналаприлом. Активація клубочкових процесів, збільшення натрійурезу, зменшення калійурезу, нормальний рівень натрій- і каліємії при курсовому поєднаному застосуванні флокаліну та еналаприлу вказують на можливість комбінування фторвмісного активатора K_{ATP} каналів з інгібіторами РААС.

Виявлено протекторні впливи флокаліну в каналцевому та клубочковому відділах нефрону на моделі розвитку сулемової нефропатії, яка відтворює первинне пошкодження проксимального відділу нефрону з подальшим розвитком тубулоінтерстиційного синдрому і порушенням клубочкових процесів.

Розроблено спосіб моделювання поєднаного гіпоксичного гемічного і гістотоксичного пошкодження нирок. Встановлено факт переважаючої дії флокаліну відносно ділтіазему за нефропротективною здатністю, в тому числі за ступенем антипротеїнуричного ефекту, на тлі розвитку істотного енергодефіциту

ниркових процесів з дисфункцією проксимального та дистального відділів нефрону.

Визначено механізми нефропротекторної дії флокаліну, що зумовлені покращенням енергетичного обміну і підтверджені підвищенням активності лужної фосфатази та сукцинатдегідрогенази в тканині нирок незалежно від етіопатогенезу нефропатії. Виявлено переважні регуляторні впливи флокаліну на процеси необмеженого протеолізу, ферментативного фібринолізу, які разом зі збільшеним енергозабезпеченням ниркових процесів у значно більшій мірі, ніж під впливом дилтіазему, стримують деструкцію клітин і характеризуються більш вираженою позитивною структурною перебудовою нефроцитів.

Встановлено, що захисні впливи активатора K_{ATP} каналів на судинно-клубочковому та клітинно-канальцевому рівнях не залежать від стадії розвитку сулемової та гіпоксичної гістогемічної нефропатії, тоді як дилтіазем проявляє нефропротекторну активність переважно за умов гострого пошкодження нирок.

5. Теоретичне значення результатів дослідження.

Проведені дослідження дозволили: доповнити уявлення про значення функціонального стану K_{ATP} каналів у патогенезі нефропатій, відповідно, про патогенетичні напрями сучасної нефропротекції; розширити, завдяки встановленим ренальним ефектам, фармакодинаміку потенційного лікарського засобу – фторвмісного активатора K_{ATP} каналів з властивостями кардіопротектора і міотропного спазмолітика, синтезованого в Інституті органічної хімії НАН України, і позиціонувати флокалін як перспективний нефропротектор. Отримані результати впроваджено в учбовий процес Вищих державних навчальних закладів МОЗ України (13 актів впровадження).

6. Практичне значення результатів дослідження.

Проведені дослідження розкривають нефротропні властивості кардіопротектора і вазодилататора флокаліну, а також доповнюють його фармакодинаміку судинно-клубочковими і клітинно-канальцевими механізмами захисту нирок, що значно розширює аспекти експериментального обґрунтування

клінічної апробації фторвмісного активатора К_{АТФ} каналів флокаліну як перспективного нефропротектора при широкому колі захворювань, у патогенезі яких мають місце порушення ниркового кровотоку та каналцевої реабсорбції.

Нова експериментальна модель комбінованого гіпоксичного гістогемічного пошкодження нирок, може бути використана в експериментальній медицині для вивчення спектру адаптаційних, патофізіологічних механізмів, функціонального, біохімічного і морфологічного стану нирок за умов розвитку гіпоксії, а також для дослідження нефропротективних ефектів лікарських засобів при кисневому дефіциті.

Отримані результати можуть бути використані в практичній медицині для вирішення питань, щодо покращення діагностики та лікування захворювань нирок з розробкою методичних рекомендацій, інформаційних листів, нововведень.

7. Загальна характеристика роботи.

Мета дослідження полягає в оптимізації фармакологічної корекції функціонального стану нирок на моделях гострого та хронічного пошкодження шляхом модуляції калієвого та кальцієвого іонного току фторвмісним активатором АТФ-залежних калієвих каналів флокаліном і бензотіазепіновим блокатором кальцієвих каналів дилтіаземом.

Оформлення дисертації відповідає сучасним вимогам. Дисертація викладена на 337 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів досліджень, 7 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, списку використаних джерел, який включає 530 найменувань, з них 192 – кирилицею та 338 – латиницею. Дисертація ілюстрована 54 таблицями, 24 рисунками.

В огляді літератури наведено сучасні дані щодо патогенезу гострого і хронічного пошкодження нирок, основних напрямів сучасної нефропротекції, а також щодо нефротропних ефектів модуляторів кальцієвого і калієвого іонного току. Приділено достатньо уваги огляду наукових даних інших науковців про результати експериментального вивчення впливу флокаліну на серцево-судинну

систему з обґрунтуванням потенційних ренальних властивостей фторвмісного активатора K_{ATP} каналів. Дисертант проаналізувала значну кількість вітчизняної та зарубіжної літератури, визначила проблемні питання, які потребують вивчення.

Розділ «Матеріали і методи досліджень» характеризує предмет і об'єкт дослідження, а також включає достатньо інформативний опис з обґрунтуванням доцільності використаних експериментальних і статистичних методів дослідження.

У розділі 3 «Фізіологічний аналіз функціонального стану нирок під впливом флокаліну за умов індукованого діурезу» наведені дані демонструють здатність флокаліну підтримувати гомеостатичні реакції нирок забезпечення водно-електролітної рівноваги за умов гідратації організму водним і сольовим навантаженням.

Результати досліджень, які наведені у розділі 4 «Роль ренін-ангіотензин-альдостеронової системи в ренальних ефектах флокаліну та дилтіазему» вказують на збереження ренальних впливів флокаліну за умов пригнічення активності РААС, що свідчить про доцільність подальшого вивчення змін функцій нирок при комбінуванні активатора K_{ATP} каналів з інгібіторами РААС.

Розділи 5 і 6 присвячені порівняльному аналізу функціонального стану нирок під впливом модуляторів калієвого і кальцієвого току за умов розвитку сулемової та гіпоксичної гістогемічної нефропатії. На моделях з порушенням трансканальцевого транспорту і розвитком тубулоінтерстиціального синдрому встановлено, що флокаліну притаманні нефропротекторні впливи незалежно від кратності введення і стадії розвитку нефропатії, тоді як дилтіазем не є ефективним за умов хронічного пошкодження нирок.

Характеристика структурного стану нирок, яка наведена у розділі 7 «Морфологічний стан нирок після введення модуляторів іонних каналів за умов розвитку експериментальних нефропатій», вказує на позитивну перебудову нефроцитів, опосередковану пригніченням руйнівних кальцій-залежних впливів завдяки модуляції внутрішньоклітинного вмісту іонів кальцію дилтіаземом і суттєвіше – флокаліном.

Результати проведених біохімічних досліджень, які викладені у розділі 8 «Стан протеолізу/фібринолізу після введення модуляторів іонних каналів за умов розвитку експериментальних нефропатій» і у розділі 9 «Стан енергетичного обміну після введення флокаліну та дилтіазему за умов розвитку експериментальних нефропатій» вказують на більш виражені регуляторні впливи флокаліну на процеси необмеженого протеолізу, фібринолізу та енергетичного забезпечення транспортних процесів у канальцевому відділі нефрону.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів досліджень», автор деталізує і обговорює отримані експериментальні дані щодо змін функціонально-структурно-біохімічного стану нирок за умов активації калієвого і блокади кальцієвого іонного току з висвітленням сучасних уявлень про загальні механізми розвитку і прогресування нефропатій і власним судженням про ренальну фармакодинаміку оригінальної фторвмісної сполуки гуанідинового ряду, потенційного препарату – флокалін.

Висновки логічно випливають із обговорення отриманих результатів відповідають меті і поставленим завданням дослідження, узагальнюють основні положення роботи, формують цілісне уявлення про дисертаційну роботу і розв'язану наукову проблему.

8. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.

За матеріалами дисертації опубліковано 48 робіт, з них 21 стаття у наукових фахових виданнях, 5 статей у закордонних виданнях, 22 роботи в матеріалах і тезах доповідей з'їздів, конгресів, науково-практичних конференцій; отримано 2 патенти України на корисну модель, 1 нововведення. Основні положення дисертації достатньо широко оприлюднені на з'їздах, наукових форумах, у тому числі з міжнародною участю (Дніпропетровськ, Одеса, Київ, Львів, Вінниця, Запоріжжя, Харків, Луцьк, Тернопіль, Чернівці, Сочі-Дагомис, Алмати, Санкт-Петербург).

9. Зауваження до дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення.

В цілому дисертація та автореферат оформлені згідно існуючих вимог. Однак автору варто було б звернути увагу на наступне:

1. В огляді літератури приводяться сучасні наукові дані щодо патогенезу нефрологічної патології і напрямів нефропротекції з аналізом переваг і недоліків вказаних представників фармакологічних класів, після яких не відразу з'являються посилання на авторів.

2. Беручи до уваги більший, ніж тиждень, термін лікування нефрологічних захворювань, потребує подальшого опрацювання питання щодо ренальної дії флокаліну за умов тривалішого, ніж обраного автором, курсу його застосування.

3. З урахуванням кардіо-ренального континууму, роботу можна було б доповнити дослідженнями активності натрійуретичного гормону, як чинника системи нейрогуморальної регуляції сталості солей і рідини в організмі.

Зазначені зауваження не знижують якість дослідження і не впливають на наукове та практичне значення отриманих результатів.

У порядку наукової дискусії вважаю за доцільно задати такі запитання:

1. Який, на Ваш погляд, механізм ендogenous захисту при ішемії і гіпоксії, опосередкований системою АТФ-залежних калієвих каналів.

2. Яким чином, на думку здобувача, пояснюється антипротеїнуричний ефект активатора K_{ATP} каналів флокаліну?

3. Які показники, крім зазначених у роботі, є сучасними маркерами оцінки нефропротекції та підтверджують захисний вплив потенціальних фармакологічних коректорів функціонального стану нирок?

4. Якими бачаться автору перспективи, щодо застосування флокаліну в клініці внутрішніх хвороб?

10. Рекомендації щодо використання результатів дослідження в практиці.

Рекомендації автора можуть бути використані в практиці закладів охорони здоров'я для покращення лікування гострих і хронічних нефропатій.

11. Відповідність дисертації вимогам, які пред'являються до наукового ступеня кандидата медичних наук.

Таким чином, дисертаційна робота Філіпець Наталії Дмитрівни «Експериментальне вивчення нефропротекторної дії модуляторів калієвих і кальцієвих каналів за умов гострого і хронічного пошкодження нирок» за актуальністю теми, науковою новизною отриманих результатів відповідає вимогам п. 10 Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567, а здобувач заслуговує присудження йому наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія.

Офіційний опонент, доктор медичних наук,
старший науковий співробітник, професор
кафедри хірургічних хвороб ПВНЗ «Київський
медичний університет УАНМ» МОЗ України



Р.М. Борис

Підпис д.мед.н., ст.н.с., професора
кафедри хірургічних хвороб ПВНЗ «Київський
медичний університет УАНМ» МОЗ України
Р.М. Бориса засвідчую

27.05.2016



