

ВІДГУК

Офіційного опонента професора кафедри фармакології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця, доктора медичних наук, професора Горчакової Надії Олександрівни на дисертаційну роботу Джигалюк Ольги Вікторівни на тему «Кардіопротекторні властивості похідних 4-оксо(аміно-) хіназоліну при експериментальній ішемії міокарда», 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 фармакологія – 14.03.05.

Актуальність. Фармакологічна корекція захворювань серцево-судинної системи, серед яких ішемічна хвороба, що займає одне з провідних місць, є однією з найактуальніших задач сучасної медицини. Ця патологія веде до смертності, тимчасової, а іноді постійної непрацездатності населення, що зумовлено як недостатньою вивченістю патогенезу та патобіохімічних мішеней, так і недостатньою ефективністю і побічною дією ліків. Крім того, пошук нових кардіопротективних препаратів повинен проводитися у напрямку відновлення не тільки компенсаторних реакцій функції, але й метаболізму міокарду, а саме показників енергетичного обміну, прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, тіолдисульфідної системи та системи метаболізму оксиду азоту, а також рівня білків теплового шоку, тощо.

У зв'язку з вищезазначеним, виникає необхідність пошуку нових кардіопротекторів для лікування ішемічної хвороби серця. Дисертаційна робота Джигалюк Ольги Вікторівни є актуальною, тому що в ній виявлена наявність кардіопротекторної дії у похідних 4-оксо(аміно-)хіназоліну. Попередньо у вищезазначених сполук визначена актопротекторна, антистресова, нейропротективна активність при ішемії мозку, що відкриває можливість прогнозувати їх протиішемічний кардіопротективний вплив. Внаслідок проведених дисертаційних досліджень може бути виявлена конкурентноспроможна сполука-лідер, яка попереджає виникнення змін функції і метаболізму міокарду що може стати після проведення необхідних доклінічних і клінічних досліджень перспективним метаболітотропним лікарським засобом та бути включеним в фармакотерапію ішемічної хвороби серця.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану наукових досліджень Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова (ВНМУ) і є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри фармакології «Пошук та розробка нових шляхів фармакологічної корекції порушень при ішемічному ушкодженні мозку та серця в експерименті» (№ держ. реєстрації 0112U0001939). Дисертант була співвиконавцем даної НДР.

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 182 сторінках комп'ютерного тексту, складається з анотацій українською та англійською мовами, вступу, розділу «Матеріали та методи дослідження», 4-х розділів власних досліджень», розділу «Аналіз та узагальнення результатів проведеного дослідження», висновків, списку використаних джерел, додатків.

Робота ілюстрована 25 таблицями, 16 рисунками та 3 схемами. Список використаних джерел містить 223 найменування.

Оцінка змісту роботи та її завершеність. Розділ дисертаційної роботи «Вступ» містить актуальність теми, сучасний стан проблеми фармакологічної корекції функції і метаболізму міокарду, обґрунтовує доцільність проведення експериментального дослідження, визначає мету. Задачі дослідження поставлені у відповідності з поставленою метою щодо визначення наявності та ступеню кардіопротективного ефекту у похідних 4-оксо-(аміно-)хіназоліну. Об'єкт і предмет дослідження сформовані коректно.

Розділ дисертаційної роботи, що є оглядом літератури «Сучасні підходи до фармакотерапії гострої ішемії міокарда та перспективи використання похідних 4-оксо(аміно-)хіназоліну» складається з 3-ьох підрозділів: «Сучасні погляди на патофізіологічні механізми перебігу ішемії міокарда», «Новітні підходи до створення сучасних кардіопротекторів», «Перспективи використання похідних 4-оксо(аміно-)хіназоліну в якості кардіопротекторних засобів».

У другому розділі «Матеріали та методи дослідження» дисертант обґрунтовує загальну методологію, дизайн дослідження, описує об'єкти та сучасні патофізіологічні, фармакологічні, електрофізіологічні, біохімічні, морфологічні, статистичні методи дослідження

Третій розділ «Скринінг кардіопротекторної дії у ряду похідних 4-оксо(аміно-)хіназоліну» розкриває скринінгові дослідження кардіопротекторної дії похідних 4-оксо(аміно-)хіназоліну. Встановлено, що трьохкратне профілактичне введення тваринам досліджуваних сполук в дозі 10 мг/кг, подібно аміодарону (10мг/кг), мексидолу (100мг/кг) та тіотриазоліну (100мг/кг), сприяє зниженню показників летальності щурів у критичний період експерименту. Більш вираженою була дія на тлі досліджуваних сполук з лабораторними шифрами ПК -32, ПК- 51, ПК- 66. Також показано, що ПК-66 в дозі 10мг/кг при курсовому лікувальному введенні щурам з ЕІМ в такій же мірі, як і аміодарон (10мг/кг), мексидол (100мг/кг), тіотриазолін (100мг/кг), сприяє підвищенню фізичної витривалості тварин, що є виявленням кардіопротекторного ефекту у досліджуваної сполуки.

При лікувальному введенні в організм за ступенем кардіопротекторної дії (показником зниження летальності) досліджувані сполуки розташувалися у такий ряд ПК-66=аміодарон>мексидол>тіотриазолін>ПК-32>ПК-51. Тобто за результатами обох досліджень в умовах ДТК-ІМ, сполукою лідером визначено ПК-66.

Четвертий розділ дисертації «Характеристика ефективності сполуки ПК-66 на моделях адреналінової та норадреналінової міокардіодистрофії у щурів» присвячений встановленню кардіотропних властивостей ПК-66 при моделюванні ішемії міокарду різними методами.

Дослідження впливу сполуки ПК-66 на електрофізіологічні і біохімічні показники проводили при моделюванні адреналової моделі ішемії міокарду. На підставі проведених досліджень саме в цьому розділі описаний можливий механізм кардіопротективної дії ПК-66 в умові експериментальної ішемії міокарду. Можливо це здійснюється через стабілізацію клітинних та субклітинних мембран (про що свідчить динаміка маркерних ензимів цитолізу кардіоміоцитів в сироватці крові, а також зменшення ТБК-активних продуктів в міокарді), підвищення ефективності антиоксидантної системи та корекцію клітинного редокс-буферу (підвищення пулу відновленого глутатіону, збільшення активності глутатіонпероксидази та СОД), а також реалізацію протиішемічної дії, що є наслідком модуляції активності NO-синтази в серцевому м'язі.

П'ятий розділ дисертаційної роботи «Оцінка ефективності ПК-66 за його впливом на морфологічну картину ішемізованого серця на тлі адреналової та норадреналінової міокардіодистрофії у щурів» розкриває аналіз морфофункціональних змін кардіоміоцитів при моделюванні ішемії міокарду.

Проведені морфофункціональні дослідження, внаслідок яких показано, що сполука ПК-66 має нормалізуючий вплив на морфофункціональні показники на фоні адреналової ішемії міокарду.

Менш детальна характеристика змін визначена при норадреналіновій моделі ішемії – наведена лише загальна характеристика клітин.

Шостий розділ «Вплив ПК-66 на основні показники кардіальної та центральної гемодинаміки у кролів з моделлю гострої ішемії міокарда» присвячений дослідженню впливу сполуки-лідера ПК-66 та референтного препарату аміодарону на показники гемодинаміки при експериментальній гострій ішемії міокарда. Сполуки нівелювали розлади кардіальної та системної гемодинаміки, але сполука ПК-66 переважала за ефективністю препарат порівняння, а саме за здатністю знижувати максимальний тиск в лівому шлуночку серця та загальний периферичний опір судин.

В розділі «Аналіз та узагальнення результатів проведених досліджень» дисертант акцентує увагу на доцільності створення кардіопротекторних засобів серед похідних 4-оксо(аміно-)хіназоліну та проведення подальших доклінічних та клінічних досліджень з метою впровадження в клінічну практику нового метаболітотропного кардіопротектора.

Висновки, надані дисертантом, в цілому аргументовані та висвітлюють результати експериментальних досліджень і відповідають завданням.

Наукова новизна отриманих результатів. Фактично всі результати експериментальних досліджень містять наукову новизну. Дисертантом експериментально доведено, що похідні 4-оксо(аміно-)хіназоліну є носіями

кардіопротекторної активності, яка в найбільшому ступеню притаманна сполукам, що містять у положенні 3, 4 оксихіназолінового циклу п-карбоксифенільний (ПК-66) або етоксикарбоксифенілацильний (ПК-32) залишки, і, що суттєво важливим є наявність нітрогрупи в положенні 6 молекули.

За величиною захисного ефекту на ішемізоване серце серед досліджуваних речовин сполукою-лідером є похідне бензойної кислоти (ПК-66), профілактичне або лікувальне введення якої групам щурів із діатермокоагуляційним інфарктом міокарда в оптимальній дозі 10 мг/кг, як і аміодарону (10мг/кг), сприяє зменшенню у 3 рази величини показників летальності тварин у критичні періоди експерименту, що супроводжується зниженням висоти сегменту S-T.

Встановлена захисна дія ПК-66 в умовах адреналінової та норадреналінової міокардіодистрофій. На моделі адреналінового пошкодження серця кардіопротекторна дія ПК-66, як і аміодарону, проявилася зниженням показників летальності, підвищенням фізичної витривалості тварин, відновленням функціонального стану серця на ЕКГ, а також нормалізацією в міокарді біоенергетичних процесів (вміст аденілових нуклеотидів, глікогену, лактату, пірувату), прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу (вміст МДА, глутатіонпероксидази, активності відновленого глутатіону та СОД), показників маркерів ішемічного ушкодження серця (активності АСТ, КФК, NOS), що співставлялося із позитивними змінами морфологічної картини ішемізованого серця.

На захисну дію ПК-66 в умовах норадреналінової міокардіодистрофії у щурів вказувало зменшення показників летальності, підвищення фізичної витривалості тварин та зниження дистрофічних та деструктивних змін в ішемізованому серці.

Доведено, що кардіопротекторний ефект певною мірою обумовлений здатністю ПК-66 нормалізувати показники кардіальної та системної гемодинаміки в умовах гострої ішемії міокарда.

Практичне значення отриманих результатів. Розширено та поглиблено уявлення про фармакодинаміку похідних 4-оксо(аміно)-хіназоліну. Експериментально обґрунтовано доцільність поглибленого вивчення фармакологічних властивостей сполуки ПК-66 на предмет створення на її основі нового кардіопротекторного засобу, конкурентоспроможного із сучасними аналогами. Встановлення залежності «структура-дія» в ряду похідних 4-оксо-(аміно-)хіназоліну сприятиме цілеспрямованому синтезу нових сполук із кардіопротекторним ефектом.

Результати проведеного дослідження впроваджено у науково-педагогічний процес кафедр фармакології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, Одеського та Івано-Франківського медичних університетів, Національного медичного університету імені О.О.Богомольця, Тернопільського державного медичного

університету імені І.Я.Горбачевського, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформованих у дисертації. Проведений аналіз отриманих результатів та літературних джерел стверджує доцільність пошуку кардіопротекторних засобів серед похідних 4-оксо(аміно-)хіназоліну.

Експерименти проведені з застосуванням сучасних методів дослідження, модифікованих згідно вимогам, з застосуванням точного сучасного обладнання. Висновки розділів та загальні висвітлюють всі отримані результати.

Повнота викладання результатів в опублікованих працях і рефераті. Результати досліджень, проведених Джигалюк О.В., та основні висловлені положення відображені у 16 наукових працях, таких як 6 статей у фахових журналах та 10 тезах доповідей у матеріалах з'їздів та конференцій.

Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення. Незважаючи на наукову і практичну значимість, методичне забезпечення при роботі над дисертацією виникли зауваження, побажання.

1. Не обґрунтований вибір методів дослідження.
2. Не повністю зрозумілий вибір в дослідженнях одночасно адреналової і норадреналінової міокардіодистрофії і різниці у впливі ПК-66 на біохімічні і морфологічні показники при цих станах.
3. В розділі, присвяченому впливу ПК-66 на показники гемодинаміки кролів доцільно було б спочатку представити дані щодо змін показників кардіо-і системної гемодинаміки, а надалі описати вплив ПК-66 на ці показники
4. Доцільно було би доповнити перелік літературних джерел роботами останніх років.

У рамках дискусії бажано почути відповіді на наступні запитання.

1. Чи були проведені скринінгові дослідження стосовно наявності нейропротективної, антигіпоксичної дії похідних 4-оксо(аміно-)хіназоліну?
2. На підставі отриманих Вами результаті (вплив на показники NO-системи) та даних літератури чи можна стверджувати про наявність ендотеліопротективної дії у похідних 4-оксо(аміно-)хіназоліну?
3. За якими біохімічними механізмами дії відрізняються сполуки 4-оксо(аміно-)хіназоліну від референт препаратів при ішемії?

Зауваження і питання не зменшують наукову новизну і практичну значимість дисертаційної роботи.

Висновки

Дисертаційна робота Джигалюк Ольги Вікторівни на тему «Кардіопротекторні властивості похідних 4-оксо(аміно-)хіноліну при експериментальній ішемії міокарда» є самостійним, закінченим науковим дослідженням, виконаним на хорошому методичному рівні, містить нове вирішення завдання пошуку кардіопротекторів в ряду похідних 4-оксо(аміно-)хіназоліну в умовах ішемії міокарду та виявлення сполуки-лідера

– перспективного для подальших доклінічних досліджень, що відповідає спеціальності 14.03.05-фармакологія.

За актуальністю обраної теми, методичним рівнем досліджень та науково-практичним значенням отриманих результатів дисертаційна робота Джигалюк Ольги Вікторівни на тему «Кардіопротекторні властивості похідних 4-(аміно)-хіназоліну при експериментальній ішемії міокарду» відповідає п.11 Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013р., №567, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.05-фармакологія.

Офіційний опонент –

Професор кафедри фармакології

Національного медичного університету

імені О.О. Богомольця,

доктор мед. наук, професор

Горчакова

Н.О.Горчакова

