

ВІДГУК

офіційного опонента д.мед.н., професора Посохової Катерини Андріївни 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 вибраної теми дисертації

У наш час частота ниркової патології прогресивно зростає, що пов'язане з поширеністю серцево-судинних захворювань, епідемією цукрового діабету, застосуванням нефротоксичних ліків, негативним впливом факторів довкілля, агресивністю збудників інфекційних процесів, тощо. У розвинених країнах світу перебуває на обліку понад 1 млн пацієнтів з хронічною хворобою нирок, щорічно реєструють щонайменше 250 тис. нових випадків цієї патології. Хворобам нирок притаманний, як правило, прогресуючий перебіг з поступовим зниженням функції органа. Високо вартісне лікування термінальних стадій ниркової недостатності у переважаючій більшості випадків спрямоване на підвищення якості та тимчасове подовження життя пацієнтів. Незважаючи на те, що у клініці використовуються численні нефропротектори різних фармакологічних груп, їх активність не задовольняє потреби медичної практики, у зв'язку з чим пошук ефективних препаратів, які б відновлювали ниркову функцію на потенційно зворотних стадіях розвитку патології, сповільнювали прогресування хвороби та давали надію на повне одужання, залишається важливою проблемою фармакологічної науки. Зважаючи на полікомпонентність патогенезу ураження нирок, зокрема важливу роль у ньому порушень іонного транспорту, значний інтерес для вивчення представляють сполуки, які мають регуляторний вплив на іонні канали. До таких речовин, зокрема, належить новий вітчизняний активатор АТФ-залежних калієвих (K_{ATP}) каналів флокалін, який було створено науковцями Інституту органічної хімії НАН України і який зарекомендував себе як перспективний міотропний спазмолітичний, коронароактивний і кардіопротекторний засіб. Проте його ренальні ефекти та потенційна нефропротекторна активність на сьогодні не вивчені. Тому важливою науковою та клінічно значимою проблемою, вирішення якої відкриє нові шляхи попередження та терапії захворювань нирок, є уточнення ролі K_{ATP} каналів у патогенезі нефропатій, встановлення ниркових механізмів дії та лікувальної активності флокаліну.

З огляду на вищезазначене, дисертаційне дослідження Філіпець Наталії Дмитрівни, присвячене оптимізації фармакологічної корекції функціонального стану нирок на моделях гострого та хронічного їх пошкодження шляхом модуляції калієвого та кальцієвого іонного току фторвмісним активатором

аденозинтрифосфатзалежних калієвих каналів флокаліном і бензотіазепіновим блокатором кальцієвих каналів дилтіаземом, є своєчасним і актуальним.

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

Дисертація Н. Д. Філіпець виконана у рамках науково-дослідної роботи центральної науково-дослідної лабораторії ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України «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 «Дизрегуляторні порушення нейроімуноендокринних взаємовідносин та шляхи їх корекції», яка виконується на кафедрах фізіології імені Я.Д. Кіршенבלата та фармакології зазначеного вище ВДНЗ, № держреєстрації 0114V002469. Дисертант є співвиконавцем даних тем.

Н. Д. Філіпець виконано фрагмент наукового дослідження щодо оцінки змін структурно-функціонального стану нирок під впливом модуляторів іонних каналів на тлі фізіологічних водно-сольових навантажень, а також за умов розвитку патології нирок, що викладено у матеріалах дисертації.

3. Новизна дослідження та одержаних результатів

У процесі вирішення завдань роботи Н. Д. Філіпець, з використанням цілком адекватних поставленим меті і завданням, сучасних методів дослідження та моделей патології нирок, вперше встановлено і проведено порівняння ефективності активатора K_{ATP} каналів флокаліну та блокатора кальцієвих каналів дилтіазему при гострому та хронічному ураженні нирок і їх фармакодинаміки на тлі фізіологічних водно-сольових навантажень. Найважливіша наукова новизна отриманих результатів, на наш погляд, полягає у тому, що автором доведено не тільки нефрозахисні, але й регуляторні властивості флокаліну, що дозволяє зберігати гомеостатичні механізми, фізіологічний баланс різноманітних ниркових функцій та відновлювати процеси регуляції та адаптації нирок в умовах патології.

У роботі вперше показано, що на тлі водно-сольових навантажень активатор K_{ATP} каналів демонструє регулювальну активність, що забезпечує водно-осмотичну рівновагу в умовах гіпергідратації організму.

Вперше встановлено, що курсове поєднане застосування флокаліну з еналаприлом супроводжується активацією клубочкових процесів, збільшенням натрійурезу, на тлі нормального рівня іонів натрію і калію в крові, що свідчить про можливість і доцільність комбінування фторвмісного активатора K_{ATP} каналів

з препаратами інгібіторами ангіотензин-перетворювального ферменту, що є важливим для розробки раціональних схем лікування артеріальної гіпертензії, особливо у випадку, коли вона супроводжується ураженням нирок.

Автором дисертації вперше доведено універсальні нефрозахисні властивості флокаліну за різних типів ниркової патології: при ураженні сулемою та нефропатії, яка виникає на тлі поєднаної гістогемічної гіпоксії. Причому на моделі сулемової нефропатії з'ясовано, що нефропротекторна дія флокаліну реалізується як на судинно-клубочковому, так і клітинно-канальцевому відділах нефрону. Важливим і новим є також встановлення факту, що нефрозахисні властивості активатора K_{ATP} каналів проявляються однаковою мірою на різних стадіях розвитку сулемової та гіпоксичної гістогемічної нефропатій, тоді як захисна дія дилтіазему реалізується переважно при гострому пошкодженні нирок.

Н. Д. Філіпець розроблено оригінальний спосіб моделювання пошкодження нирок при поєднанні двох факторів, що провокують тяжку гіпоксію – гемічного і гістотоксичного. При цій експериментальній патології встановлено вищу нефропротекторну активність флокаліну, порівняно з дилтіаземом, що підтверджується більшою здатністю активатора K_{ATP} каналів зменшувати рівень протеїнурії, усувати прояви енергодефіциту ниркових процесів, дисфункції проксимального та дистального відділів нефрону, істотнішим позитивним впливом на структурну перебудову нефроцитів.

Автором дисертації вперше з'ясовані механізми нефропротекторної дії флокаліну в умовах вивченої патології, що не залежать від етіопатогенезу нефропатії, а саме регуляторний вплив на процеси необмеженого протеолізу, ферментативного фібринолізу, відновлення активності ферментів, залучених до процесів енергетичного обміну в тканинах нирок.

Н. Д. Філіпець за допомогою методу кореляційного аналізу вперше встановлено, що нефропротекторний вплив флокаліну при ураженні нирок різної етіології та його здатність підтримувати баланс фізіологічних процесів у нирках при водно-сольовому навантаженні підтверджується наявністю лінійної залежності між показниками функціонального стану органу.

4. Теоретичне значення результатів дослідження

Отримані автором дисертації нові дані щодо ланок патогенезу та структурно-біохімічних проявів токсичного та гіпоксичного ураження нирок, зокрема ролі K_{ATP} каналів, поглиблюють існуючі знання про молекулярні механізми та особливості розвитку зазначених патологічних процесів, зокрема підтверджують фундаментальні наукові погляди щодо їх універсальності, у першу чергу це стосується ураження проксимального відділу нефрону, який є найбільш вразливим сегментом і завжди задіяний у порочному колі прогресуючого поліетіологічного пошкодження.

Встановлення факту та механізмів нефропротекторних властивостей активатора АТФ-залежних калієвих каналів флокаліну при гострому токсичному та гіпоксичному ураженні нирок та при хронізації цих процесів, дилтіазему – при гострому ураженні органу, є підґрунтям для подальшого з'ясування ролі іонних каналів у виникненні ниркової патології і, в кінцевому результаті, є важливим для пошуку ефективних і безпечних засобів з нефропротекторною активністю серед модуляторів функцій цих структур. Зважаючи на універсальність патогенезу застосованих моделей нефропатії, які відтворюють спільні механізми розвитку багатьох ниркових захворювань, та участь іонних каналів у численних фізіологічних функціях і патологічних процесах, отримані результати можуть бути корисними для розробки не лише ефективних нефропротекторів, але органопротекторів в цілому.

5. Практичне значення результатів дослідження

В умовах наростання темпів захворюваності на серцево-судинну патологію, цукровий діабет, поширеності у промислових процесах і побуті різних токсичних хімічних сполук, прогресивного зменшення чутливості мікроорганізмів до існуючих антибактеріальних препаратів, тощо, набуває особливого значення проблема адекватної фармакотерапії ураження нирок. У світлі зазначеного пошук та впровадження у клінічну практику ефективних та безпечних нефропротекторів з новими механізмами дії є шляхом до вирішення важливої проблеми фармакології – лікування гострих та хронічних хвороб нирок, що знайшло своє відображення у результатах дослідження Н. Д. Філіпець.

Отримані автором дисертації дані щодо високої ефективності і доцільності застосування модулятора АТФ-залежних калієвих каналів флокаліну при токсичному та гіпоксичному ураженні нирок є важливим внеском в обґрунтування доцільності його клінічної апробації з метою створення оригінального препарату, придатного для ефективного попередження і зменшення ступеня ураження нирок при дії різноманітних зовнішніх та внутрішніх пошкоджуючих факторів.

Запропонована модель ураження нирок на тлі поєднаної гістогемічної гіпоксії може бути використана для вивчення патогенезу та механізмів адаптації при широкому колі патологічних процесів, які супроводжуються первинним чи вторинним, гострим чи хронічним, пошкодженням функцій і структури цього органа.

6. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації

Дисертаційна робота Н. Д. Філіпець оформлена відповідно до вимог щодо даного типу кваліфікаційних робіт, викладена на 337 сторінках комп'ютерного

тексту та складається з вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали і методи дослідження», 9 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів досліджень, 11 висновків, списку використаних літературних джерел (всього – 530, з них 192 – кирилицею і 338 – латиницею). Робота містить 54 таблиці та 25 рисунків.

У першому розділі дисертації «Сучасні фармакологічні підходи до лікування патології нирок і перспективи розвитку нефропротекції (огляд літератури)» (48 с.) наведено дані літератури щодо поширеності, механізмів розвитку гострого ураження та хронічної хвороби нирок, сучасної стратегії медикаментозного захисту нирок, зокрема деяких аспектів застосування модуляторів іонних каналів у нефропротекції, біологічних та фармакодинамічних властивостей флокаліну.

Автором роботи наголошується на тому, що у наш час терапія хвороб нирок є швидше симптоматичною, спрямованою на підтримку перфузії органа та, по можливості, усунення дії нефротоксичних факторів. При цьому вирішальне значення у всіх випадках ниркової патології має раннє виявлення пошкодження та початок лікування на зворотних стадіях для запобігання втрати функції нирок та потреби у замісній нирковій терапії. Потреба в інтегральному нефропротекторному впливові у таких ситуаціях обумовлює важливість подальшого пошуку препаратів, здатних обмежувати ступінь пошкодження та стимулювати відновлення структури та функції ниркової тканини. Цілком оригінальним підходом у цьому плані є застосування модуляторів іонних каналів.

Описана автором дисертації біологічна та фармакологічна активність активатора АТФ-залежних калієвих каналів флокаліну, зокрема кардіо-, церебропротекторні, антиоксидантні, судинорозширювальні, регуляторні властивості, здатність покращувати тканинний метаболізм, в тому числі показники енергетичного обміну, його ефективність при патології серця, головного мозку, спазмах гладких м'язів, його низька токсичність, дозволило Н. Д. Філіпець зробити припущення про високу ймовірність його активного впливу на головні механізми пошкодження нирок за відсутності негативної дії на структуру та функції цього органу.

З даних, представлених у Вступі дисертації та огляді літератури, випливає актуальність пошуку серед модуляторів іонних каналів, які беруть участь у численних фізіологічних функціях і каскадах патогенетичних реакцій, нових ефективних способів фармакопрофілактики та лікування гострого та хронічного ураження нирок різної етіології та доцільність поглибленого вивчення нефротропних та нефропротекторних властивостей флокаліну.

Огляд літератури побудований логічно, містить інформацію, потрібну для оцінки стану питань, що планується вивчити, і обґрунтовує актуальність та необхідність проведення даного дослідження.

2 розділ роботи (13 с.) містить відомості про застосовані методи дослідження, описання та обґрунтування використаних моделей експериментальної патології. Для визначення ролі РААС у ренальних ефектах модуляторів іонних каналів флокаліну та дилтіазему досліджували їх вплив на стан нирок на тлі застосування блокатора АПФ еналаприлу.

Для оцінки функціонального стану нирок застосовано показники, що характеризують екскреторну, іонорегулювальну та кислоторегулювальну функції органу. Зокрема екскреторну функцію нирок оцінювали за величинами діурезу, швидкістю клубочкової фільтрації, концентрації креатиніну в плазмі крові та сечі, вмісту білка в сечі та його екскреції (останню – залежно від клубочкової фільтрації); для оцінювання волюморегулювальної функції нирок вираховували відносну реабсорбцію води; іонорегулювальну функцію визначали за показниками екскреції іонів натрію та калію, їх концентрації в плазмі крові та сечі, реабсорбції, фракційної екскреції та кліренсу іонів натрію; кислоторегулювальну функцію – за показниками рН сечі, концентрацією іонів водню, титрованих кислот та іонів амонію з розрахунками їх екскреції та індексів співвідношення. Стан клубочково-канальцевого, канальцево-канальцевого балансів і зворотного канальцево-клубочкового взаємозв'язку оцінювали за допомогою кореляційного аналізу між процесами клубочкової фільтрації, абсолютної, проксимальної, дистальної реабсорбції іонів натрію та відносної реабсорбції води. Стан аеробного окиснення оцінювали за активністю сукцинатдегідрогенази – одного з ключових регуляторних ферментів циклу Кребса, яку визначали в кірковому та мозковому шарі нирок. Визначення активності лужної фосфатази, як маркера щіткової облямівки епітелію проксимальних каналців, проводили у кірковій речовині нирок. Для оцінювання тканинної протеолітичної/фібринолітичної активності визначали сумарну, ферментативну та неферментативну фібринолітичну активність, також стан необмеженого протеолізу. Для верифікації результатів, отриманих при біохімічних дослідженнях, проводили світлооптичну мікроскопію тканини нирок з наступною ресетрацією цифрових мікрофотографій, які аналізували за допомогою комп'ютерної програми «ВідеоТест-Размер 5.0».

Наукову новизну способу моделювання змішаної гістогемічної гіпоксії підтверджено Патентом України на корисну модель та затверджено як нововведення в переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження у сферу охорони здоров'я.

Загалом дисертантом проведено експерименти на 540 нелінійних білих статевозрілих щурах обох статей, використано адекватні поставленим завданням моделі патологічних процесів, біохімічні та гістологічні методи, 3 метода статистичного аналізу, що дозволило автору роботи отримати об'єктивні результати та дати їм належну наукову оцінку.

У 3 розділі дисертації «Фізіологічний аналіз функціонального стану нирок під впливом флокаліну за умов індукованого діурезу» (16 с.) викладено результати вивчення ренальних ефектів флокаліну після разового і семиденного його введення на тлі водно-сольових навантажень.

Встановлено, що флокалін за умов водного та сольового навантажень не порушує роботу клубочкового апарату та каналцевих транспортних систем. Під впливом активатора K_{ATF} каналів зміни показників основних ниркових (волюмо-, іоно-, осмо-, кислоторегулювальної) функцій, спрямованих на підтримку водно-сольового балансу, відповідають закономірностям фізіологічних реакцій, що ресструються у таких умовах у здоровому організмі. Після введення флокаліну в дозах 5 мг/кг і 10 мг/кг показники функціонального стану нирок в умовах водного і сольового навантаження характеризувались односпрямованими змінами без статистично значимих дозозалежних кількісних відмінностей. Останнє дозволило автору роботи для подальших досліджень обрати меншу дозу.

4 розділ дисертації «Роль ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) в ренальних ефектах флокаліну та дилтіазему» (13 с.) містить результати вивчення ренальних ефектів флокаліну та дилтіазему на тлі блокади активності ренін-ангіотензин-перетворюючого ферменту еналаприлом, що дозволило автору роботи з'ясувати роль РААС у ренальних механізмах дії досліджуваних модуляторів іонних каналів та оцінити перспективність комбінування флокаліну з фармакологічними блокаторами активності РААС.

Встановлено, що на тлі гіпоактивності РААС флокалін збільшує відносну реабсорбцію води, підсилює екскрецію іонів натрію та не має діуретичної дії. Дилтіазем у цих умовах проявляє аналогічні ефекти, що супроводжується зменшенням діурезу, підсиленням натрійурезу та стабільним виведенням іонів калію.

Про незалежні від рівня ангіотензину II ренальні ефекти активатора K_{ATF} каналів свідчить збереження активуючих впливів флокаліну на тлі застосування з еналаприлом на швидкість клубочкової фільтрації та екскреторну функцію нирок, збереження при цьому нормального рівня натрій- і каліємії, збільшення натрійурезу, що супроводжується підвищенням проксимальної та зниженням дистальної реабсорбції іонів натрію. Отримані результати свідчать про можливість комбінованого застосування флокаліну з блокаторами РААС.

5 розділ дисертації «Порівняльна оцінка функціонального стану нирок під впливом модуляторів іонних каналів за умов розвитку експериментальної сулемової нефропатії» (25 с.) присвячений з'ясуванню змін стану нирок при гострій сулемовій нефропатії, при хронізації їх ураження та після одноразового та семиденного застосування флокаліну і дилтіазему.

Дилтіазем у цьому випадку обраний в якості препарату порівняння у зв'язку з тим, що на сьогодні відсутні переконливі дані про нефропротекторну здатність

застосовуваних активаторів калієвих каналів (АКК), а кінцевим результатом дії останніх та блокаторів кальцієвих каналів (БКК), відповідно до існуючих даних, є зменшення внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію і створення оптимальних гемодинамічних і метаболічних умов.

Встановлено, що АКК і БКК по-різному впливають на ренальні процеси на тлі токсичного ураження нирок. Зокрема, на початковій стадії розвитку сулемової нефропатії флокалін при його одноразовому введенні сприяє інтенсивному зростанню ШКФ, зниженню ретенційної азотемії, збереженню рівня натрій- та каліємії, посиленню трансубулярного транспорту іонів натрію, проявляючи антипротеїнуричну дію. Під впливом разового введення дилтіазему ШКФ не змінюється, зростає натрійурез та калійурез, активується амоніогенез та зменшується екскреція білка з сечею.

При семиденному застосуванні флокаліну автором дисертації відмічено позитивну динаміку креатинінемії та протеїнурії, відновлення показника рН сечі, зменшення втрат іонів калію та натрію з сечею. Введення дилтіазему у цих умовах було менш ефективним.

На моделі хронізації процесу в періоді пізньої поліуричної стадії сулемової нефропатії після семиденного введення флокаліну спостерігається зниження діурезу, зростає виділення креатиніну, відновлюється рН сечі, зменшується екскреція осмотично активних катіонів. Регуляторний вплив флокаліну на іонний баланс, зумовлений покращенням каналцевих процесів та антипротеїнуричний ефект свідчать про цитопротекторні властивості активатора калієвих каналів в періоді хронізації токсичної нефропатії. За аналогічних умов дилтіазем спричиняє підвищення діурезу, зниження ШКФ, активацію ацидогенезу, виділення іонів калію та натрію, збільшення протеїнурії.

6 розділ роботи «Порівняльна оцінка функціонального стану нирок під впливом модуляторів іонних каналів за умов розвитку гіпоксичної гістогемічної нефропатії» (18 с.) містить відомості про ренальні ефекти флокаліну та дилтіазему при ураженні нирок на тлі поєднаної гістогемічної гіпоксії, на початковій стадії і при її хронізації.

Встановлено, що при гострому гіпоксичному ураженні флокалін та дилтіазем проявляють нефропротекторну активність, що підтверджується відновленням показників іонорегулювальної функції нирок, однак дилтіазем, на відміну від флокаліну, не виявляє антипротеїнуричного ефекту. В умовах хронізації нефропатії на тлі гістогемічної гіпоксії флокалін, на відміну від дилтіазему, проявляє виразну нефропротекторну дію, що підтверджується зниженням концентрації креатиніну в плазмі крові, рівня протеїнурії, збільшенням ШКФ і екскреції креатиніну, зниженням екскреції іонів натрію, суттєвим підвищенням його проксимального транспорту.

У 7 розділі роботи «Морфологічний стан нирок після введення модуляторів іонних каналів за умов розвитку експериментальних нефропатій» (24 с.) із застосуванням морфометричного методу описано зміни гістологічної структури органу після застосування флокаліну та дилтіазему за умов гострої та хронізації сулемової нефропатії, при ураженні нирок на тлі гострої і хронічної гістогемічної гіпоксії за різних режимів введення модуляторів активності іонних каналів.

Автором дисертації показано відсутність відмінних специфічних змін морфологічної картини нирок при застосуванні АКК і БКК на тлі перелічених типів ураження нирок, що, ймовірно, пояснюється їх спільними кальцій-залежними ефектами. Здійснений дисертантом детальний аналіз гістологічної картини нирок при застосуванні флокаліну та дилтіазему свідчить про зменшення розмірів полів некрозу епітеліоцитів звивистих каналців, оборотного набухання клітин, що поєднується з явищами регенерації нефротелію, що вистеляє порожнину капсули ниркових клубочків.

Результати вивчення процесів необмеженого протеолізу та фібринолізу на тлі ураження нирок та при застосуванні флокаліну та дилтіазему представлені у 8 розділі дисертації «Стан протеолізу/фібринолізу після введення модуляторів іонних каналів за умов розвитку експериментальних нефропатій» (30 с.). Доведено, що нефротоксичні ефекти сулеми та гіпоксії супроводжуються дизрегуляцією системи фібринолізу – складової частини протеолітичної активності. Зокрема, у більшості випадків отримані факти свідчили на користь зниження процесів фібринолізу при сулемовій нефропатії. При гіпоксичному ураженні нирок фібринолітична активність зменшувалась наприкінці початкової стадії розвитку ГГН та підвищувалась при хронізації процесу. Ефекти флокаліну та дилтіазему мали відмінності і певною мірою залежали від умов експерименту. Разом з тим, доведено, що флокаліну більшою мірою властиві регуляторні впливи на процеси необмеженого протеолізу, фібринолізу, які, крім модуляції лізису низько- та високомолекулярних білків, проявляються підвищенням ферментативної фібринолітичної активності.

У 9 розділі дисертації, який названий «Стан енергетичного обміну після введення флокаліну та дилтіазему за умов розвитку експериментальних нефропатій» (9 с.) описано зміни активності лужної фосфатази та сукцинатдегідрогенази у тканині нирок при вивчених типах нефропатій, різних термінах їх розвитку та під впливом АКК та БКК.

Автором дисертації встановлено, що активатор K_{ATP} каналів флокалін проявляє більш виражену позитивну дію, порівняно з дилтіаземом, на активність вивчених ферментів, яка не залежить від обраної експериментальної моделі чи її стадії розвитку. При застосуванні блокатора кальцієвих каналів дилтіазему відмічається позитивна динаміка даних показників лише при сулемовій нефропатії.

Описовий матеріал роботи став основою для його обговорення та пов'язування з існуючими даними літератури, що автором дисертації логічно і послідовно здійснено у межах розділу роботи «Аналіз та узагальнення отриманих результатів» (52 с.). Дисертантом проведено глибокий та всебічний аналіз отриманих результатів. Слід зазначити, що Н. Д. Філіпець не тільки у цьому, але у кожному розділі дисертації скрупульозно обґрунтовує доцільність обраного напрямку досліджень, що слід віднести до незаперечних досягнень роботи, яка носить цілісний характер, де окремі її частини тісно пов'язані одна з одною.

Усі розділи дисертації написані чітко, професійно, грамотно, добре проілюстровані таблицями, рисунками та мікрофотографіями. Використання автором кореляційного аналізу та вивчення гістологічної будови нирок підтверджує результати, отримані при біохімічних дослідженнях.

Висновки дисертації Н. Д. Філіпець відповідають результатам, що отримані, витікають із змісту роботи і свідчать про успішне вирішення поставлених завдань.

7. Повнота викладу матеріалів в опублікованих працях і авторефераті

Матеріали дисертації Н. Д. Філіпець відображені у 48 наукових працях, з них 21 стаття у наукових фахових виданнях, 5 статей у закордонних журналах, 22 роботи в матеріалах і тезах доповідей з'їздів, конгресів, науково-практичних конференцій; отримано 2 патенти України на корисну модель, 1 нововведення.

Автореферат оформлений у відповідності до існуючих вимог. У ньому в концентрованому вигляді подано основні результати і положення дисертації.

8. Недоліки дисертації і автореферату щодо їх змісту і оформлення

Отримані дисертантом результати та їх інтерпретація принципів зауважень не викликають. У роботі переконливо доведена нефропротекторна активність активатора АТФ-залежних калієвих каналів флокаліну та, меншою мірою, блокатора кальцієвих каналів дилтіазему на моделях токсичного і гіпоксичного ураження нирок.

Поряд з безсумнівними досягненнями, сучасними підходами до розв'язання поставлених завдань, отриманими об'єктивними результатами та їх ґрунтовним аналізом, в роботі Н. Д. Філіпець є ряд моментів, які потребують уточнення і можуть бути запропоновані для додаткового обговорення:

1. Активатори калієвих каналів використовують при ішемічній хворобі серця, артеріальній гіпертензії, де важливим механізмом їх лікувального впливу є здатність знижувати артеріальний тиск. Чи не може це перешкоджати реалізації їх захисної дії при гострому ураженні нирок? Адже в останньому випадку страждає, в тому числі, фільтраційна здатність органу, а вона прямо залежить від гідростатичного тиску і швидкості кровотоку в гломерулярних судинах.

2. Чи правомочно робити глобальні висновки про зміни енергетичного обміну у нирках на основі визначення активності двох ферментів – сукцинатдегідрогенази і лужної фосфатази?

3. У 2 розділі роботи зазначено, що використовували щурів різної статі. Проте ні в тексті дисертації при описанні результатів, ні в таблицях немає даних про стать використаних тварин. Разом з тим, це важливо, оскільки існують гендерні особливості реакцій на різні фактори, в тому числі на лікарські препарати.

Щодо дотримання правил оформлення дисертаційної роботи:

1. Відповідно до ДСТУ 3651.1-97, знак % пишеться окремо від цифри.
2. Недоцільно у 2 розділі роботи наводити детальне описання відомих методів дослідження, якщо є посилання на відповідне літературне джерело.

Вищезазначене не впливає на зміст роботи і цінність отриманих результатів та не змінює загальне позитивне враження від неї.

9. Рекомендації щодо використання результатів дисертації у практиці

Матеріали даного дослідження, які доводять високу нефропротекторну здатність активатора АТФ-залежних калієвих каналів – оригінальної фторвмісної сполуки гуанідинового ряду флокаліну при токсичному та гіпоксичному ураженні нирок, мають важливе науково-практичне значення для вирішення актуальної проблеми – розширення напрямів фармакологічного захисту нирок та можуть бути використані при формуванні комплексу документації з доклінічного дослідження ефективності та безпечності флокаліну для вирішення питання про його клінічну апробацію в якості перспективного нефропротектора.

Беручи до уваги наявність АТФ-залежних калієвих каналів у мембранних структурах м'язів і нейронів, їх роль у регуляції виділення інсуліну бета-клітинами підшлункової залози, видається доцільним подальше вивчення захисних властивостей активаторів цих каналів, в тому числі флокаліну, при патологічних процесах різного генезу.

10. Відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертація Філіпець Наталії Дмитрівни «Експериментальне вивчення нефропротекторної дії модуляторів калієвих і кальцієвих каналів за умов гострого і хронічного пошкодження нирок» є завершеним самостійним науковим дослідженням, в якому отримані нові обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують актуальну наукову проблему – удосконалення фармакотерапії токсичного і гіпоксичного ураження нирок шляхом застосування активатора АТФ-залежних калієвих каналів флокаліну та блокатора кальцієвих каналів дилтіазему.

Таким чином, дисертаційна робота Філіпец 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:

професор кафедри фармакології

з клінічною фармакологією

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний

університет імені І.Я. Горбачевського»

доктор медичних наук, професор



К.А. Посохова



Особистий підпис

завіряю

Місний ректор з кадрових питань
Тернопільського медуніверситету



