

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертацію та автореферат Літвіненка Дмитра Федоровича „Пошук потенційного антигіпоксанта серед нових координаційних сполук германію та дослідження його фармакокінетики“ представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.03.05 – фармакологія

Актуальність теми

Загальновідомо, що гостре та хронічне кисневе голодування супроводжує життєдіяльність людини в замкнутому невентильованому просторі, такі ситуації виникають в герметичних об'єктах як то летальні об'єкти, глибинні апарати, морські суда, в глибоких шахтах, укриттях і можуть виникати навіть за умов оперативних втручань при виході зі строю наркозних апаратів. Такі стани супроводжуються погіршенням функції головного мозку, серцевого м'язу та інших життєво важливих органів і систем.

Світова фармакологічна наука і фармацевтична індустрія пропонують значну кількість лікарських засобів, що мають антигіпоксанти властивості. Але проблема фармакологічної корекції гострого гіпоксичного синдрому на сьогоднішній день потребує більш ефективного вирішення.

Таким чином, на думку опонента, напрямок рецензованого дослідження є актуальним і висвітлює реальні перспективи створення нового ефективного лікарського засобу з антигіпоксанти властивостями. Поставлена автором мета і завдання носять фундаментальний характер і відрізняються застосуванням сучасних фармакологічних, токсикологічних та математичних методів дослідження.

Наукова новизна дослідження

Дисертантом отримані наукові результати, які відрізняються світовою новизною і забезпечують вирішення важливого завдання експериментальної фармакології – пошуку та вивченню сполук з антигіпоксичними властивостями

як основи для створення нового ефективного лікарського засобу для профілактики і невилювання наслідків гіпоксії закритого простору (ГЗП).

В даній роботі вперше експериментально доведено наявність високої антигіпоксичної активності і відносну безпечність в порівнянні з препаратом армадін нової оригінальної координаційної сполуки германію ОКАГЕРМ-4. Проведений комплексний фармакокінетичний порівняльний аналіз антигіпоксичної дії досліджуваного фармакологічного агента на різних етапах фармакокінетики, а також отримані основні параметри його фармакокінетики у інтактних тварин і за умов гострого гіпоксичного синдрому.

Підрозділ „Наукова новизна одержаних результатів“ повністю відображає основні положення роботи, оскільки автору вдалось не тільки довести ефективність і безпечність нової координаційної сполуки германію, але й розробити режим дозування її як профілактичного засобу за умов гіпоксичного ураження за умов замкнутого простору.

Практична цінність дослідження

Робота має практичне значення, оскільки автор обґрунтував доцільність подальшого поглибленого доклінічного вивчення ОКАГЕРМ-4 як ефективного і безпечного потенційного лікарського засобу для попередження і лікування наслідків гострої гіпоксії замкнутого простору.

Практичне значення дослідження підтверджується патентом України на корисну модель (№110014). Основні результати впроваджені в педпроцес на кафедрах фармакології, клінічної фармакології і клінічної фармації й інтенсивної терапії, невідкладних станів та анестезіології Луганського державного медичного університету, Національного фармацевтичного університету, фармакології з клінічною фармакологією Тернопільського національного медуніверситету, в лабораторії фізико-хімічної фармакології ДЗ „Фізико-хімічний інститут ім. Богатського“ НАН України, „ДП Науковий центр превентивної токсикології і харчової і хімічної безпеки ім. академіка Медведя“ МОЗ України тощо.

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

Застосовані автором методичні прийоми дослідження дозволяють отримати об'єктивні та достовірні результати, які повністю відповідають цілям і задачам дисертаційної роботи.

Висновки відображають представлений у роботі фактичний матеріал, не суперечать йому і знайшли відображення в представлених до роботи публікаціях.

Загальні відомості про роботу

Дисертація викладена українською мовою на 224 сторінках друкованого тексту і включає анотацію, вступ, огляд літератури, опис матеріалів і методів дослідження, 4 розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, висновки, список використаних джерел та додатків.

Характеристика змісту роботи

У „Вступі“ автор обґрунтовує актуальність дисертаційного дослідження і звертає увагу на те, що адекватна фармакологічна корекція гіпоксичних станів є неможливою без урахувань фармакокінетичних особливостей досліджуваних агентів, в тому числі і за патологічних умов.

Зважаючи на означене, логічного виглядає мета дослідження – пошук високоефективного антигіпоксанта серед вперше синтезованих координаційних сполук германію з різними металами й біолігалідами, вивчення його токсикотичних та фармакометричних параметрів і фармакокінетичного профілю. Завдання дослідження відповідають меті дисертаційної роботи і дозволяють її вирішити.

Підрозділ „Наукова новизна“ отриманих результатів відображає основні положення роботи.

„Огляд літератури“ присвячений основним ланкам патогенезу гіпоксичної гіпоксії, сучасним підходам лікарської профілактики та лікування гострого гіпоксичного синдрому та координаційним сполукам германію як потенційним засобам фармакологічної корекції невідкладних гіпоксичних станів. Викладений логічно і грамотно. Автор провів глибокий аналіз проблеми,

висвітлив досягнення світової науки і невирішені проблеми й завдання. Останні і стали предметом даного дослідження.

Розділ 2 присвячений матеріалам і методам дослідження. Детально представлена характеристика тварин, описано моделювання гіпоксії з прогресуючою гіперкапнією. Охарактеризовані реактиви, токсикометричні, фармакологічні і математичні методи дослідження і статичної обробки.

Отже, адекватний набір сучасних методів досліджень забезпечує високий науковий рівень і дозволяє автору отримати результати, що мають фундаментальне і прикладне значення.

Розділ 3 присвячений порівняльним токсикометричним дослідженням гетерометалічних комплексів германію та 3D-металів на основі лимонної та винної кислот. Всього досліджено 6 нових оригінальних сполук. Проведені дослідження свідчать, що за результатами гострої токсичності, а також величиною кута нахилу „кривої токсичності“, найменш токсичною серед сполук, що вивчались є ОКАГЕРМ-4, яка відноситься до IV класу (малотоксичні) речовин. Обґрунтовано також, що дана сполука в плані токсичності і небезпеки є практично безпечною для людини.

В 4 розділі роботи автор у скринінгових дослідженнях доводить, що ОКАГЕРМ-4 має найвищу з 6 досліджуваних сполук превентивну дію щодо збільшення відсотка виживаності тварин у замкнутому просторі, а також за величиною коефіцієнта протигіпоксичного захисту, відносним показником якості і життя тощо.

Розділ 5 присвячений фармакометричним дослідженням комплексної сполуки-лідера і розробці його дозового режиму за умов гіпоксії замкнутого простору. Дисертантом за допомогою математичного моделювання встановлені найбільш ефективна доза і режим введення ОКАГЕРМ-4 при гіпоксичному пошкодженні.

В розділі 6 автором дисертаційного дослідження встановлені фармакокінетичні параметри ОКАГЕРМ-4 в нормі і в порівнянні з такими при гіпоксичній гіпоксії з гіперкапнією.

В розділі 7-у автор провів ґрунтовний аналіз результатів.

Висновки роботи відображають представлений в роботі фактичний матеріал, не суперечать йому і знайшли відображення в представлених до дисертаційної роботи публікаціях.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті

Результати дисертаційної роботи, їх аналіз і узагальнення повністю викладені в 15 наукових працях, в тому числі в 6 статтях у фахових виданнях в галузі медицини (2 з них за кордоном), 8 тез доповідей в збірках, матеріалах з'їздів та конференцій, 1 патент України на корисну модель. Автореферат повністю відображає основний зміст та положення дисертаційного дослідження.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення

В авторефераті і самій дисертаційній роботі суттєві недоліки щодо змісту і оформлення відсутні, наявні деякі помилки редакційного характеру.

Однак вони не носять принципового характеру і не впливають на інтерпретацію дослідження.

Під час ознайомлення з роботою виникли наступні запитання, які б могли бути предметом дискусії під час захисту:

1. Зважаючи на дані, отримані внаслідок порівняльної токсикометрії, як можна пояснити, чому координаційні марганецьвмісні сполуки проявляють найменшу токсичність?
2. Як реалізується механізм антигіпоксичної активності ОКАГЕРМ-4 і які фармакофори в означеній комплексній сполуці можуть відповідати за її реалізацію?
3. Чи може бути досліджувана сполука-лідер ефективною при виході з гіпоксичного стану, який, як правило, супроводжується відносною гіпероксією?

Відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Літвіненка Дмитра Федоровича є самостійним завершеним науковим дослідженням. Експериментальний матеріал опрацьований за допомогою сучасних методів статистики, є достовірним і не викликає сумнівів. Дисертація оформлена у відповідності до вимог ДАК України.

Висновок

Дисертаційна робота Літвіненка Дмитра Федоровича на тему „Пошук потенційного антигіпоксанта серед нових координаційних сполук германію та дослідження його фармакокінетики“ є самостійною, завершеною кваліфікаційною науковою роботою, яка відповідає паспорту спеціальності 14.03.05 – фармакологія. На основі пошуку ефективного антигіпоксанта серед нових координаційних сполук германію з різними металами і біолігандами, вивчення його токсико-, фармакометричних параметрів і фармакокінетичного профілю дисертаційне дослідження обґрунтовує доцільність подальшого доклінічного і клінічного вивчення як засобу профілактики виникнення і розвитку гострих гіпоксичних станів різного генезу. За змістом, актуальністю, науковою новизною та практичною значимістю дисертаційна робота відповідає чинним вимогам, викладеним в п. 11 Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. №567 щодо кандидатських дисертацій, а її автор – Літвіненко Дмитро Федорович заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.05 фармакологія.

**Завідувач кафедри фармацевтичної,
біологічної та токсикологічної хімії
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця,
доктор медичних наук, професор,
заслужений діяч науки і техніки України**

І.В. Ніженковська

Підпис д.мед.н., професора І.В. Ніженковської засвідчую:
Вчений секретар

