

ВІДЗИВ
офіційного опонента
на дисертаційну роботу Кутового Юрія Миколайовича
«Здатність похідних імідазо[1,2-а]азепінію до прекондиціонування міокарда
та фармакологічної кардіопротекції»,
подану до спеціалізованої вченої ради Д 26.550.01
при ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»
на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук
за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія

Актуальність теми. З огляду на чільне місце серцево-судинної патології в структурі смертності населення розвинених країн, пошук нових фармакологічних засобів для захисту міокарда при ішемічному пошкодженні та інфаркті є одним з основних завдань сучасної кардіології та фармакології. Сучасні патофізіологічні дослідження привернули увагу до розробки препаратів, які можуть модулювати ендogenous механізми захисту серцевого м'яза від ішемічного та реперфузійного ушкодження. Протягом останніх 30 років значна увага приділяється дослідженню механізмів прекондиціонування міокарда та пошуку фармакологічних засобів, здатних індукувати цей феномен або відтворювати запуск його механізмів. Серед них відомими є активатори АТФ-залежних калієвих каналів, які при попередньому застосуванні індукували прекондиціонування міокарда та виявляли ефекти негайної та відстроченої кардіопротекції. Актуальність створення і дослідження нових фармакологічних засобів з цієї групи, що є темою дисертаційної роботи Ю.М. Кутового, не викликає сумнівів.

Наукова новизна одержаних результатів. Автором вперше досліджено 9 похідних імідазо[1,2-а]азепінію в якості можливих кардіопротекторних засобів при застосуванні *in vitro*, серед яких виділено 2 сполуки-лідери - ІФТ_000280 і ІФТ_000281 за їх властивістю викликати кардіопротекторний ефект при експериментальній ішемії міокарда. В подальших дослідженнях визначено гостру токсичність сполук (III клас токсичності), та виявлено їх ефективність за умов регіональної ішемії з наступною реперфузією. Встановлено сприятливий кардіогемодинамічний вплив досліджених сполук і здатність ІФТ_000281 зменшувати розмір інфаркту.

Практичне значення роботи. Одержані результати щодо сполуки ІФТ_000281 характеризують її як речовину, що поєднує ефекти кардіопротектора та міметика прекондиціонування з властивостями активатора K_{ATP} -каналів. В роботі також одержано результати щодо функціональних

ефектів ряду інших досліджених сполук на міокард. Це надає вагомій перспективі для розробки на їх основі кардіопротекторних препаратів.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Дисертаційну роботу виконано в рамках планової НДР ДУ «Інституту фармакології та токсикології НАМН України» з використанням відповідних до поставлених завдань традиційних методів дослідження, прийнятих у світовій експериментальній кардіології для визначення кардіопротекторних проявів та ефектів фармакологічного preconditionування на моделі ізольованого серця у щурів. Отримані автором наукові положення і висновки базуються на достатньому обсязі експериментального матеріалу, в тому числі, патофізіологічних, біохімічних, морфологічних, токсико-фармакологічних досліджень та статистичного аналізу. Висновки роботи базуються на отриманих результатах та є логічно аргументованими.

Загальна характеристика роботи. Дисертаційна робота Ю.М. Кутового написана за традиційною схемою, має 116 сторінок друкованого тексту і складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів роботи, двох розділів результатів досліджень, розділу їх аналізу й узагальнення. Робота закінчується висновками і супроводжується переліком літературних джерел з 236 посилань. Дисертація ілюстрована 26 таблицями і 14 рисунками.

У вступі обґрунтовано мету роботи, її зв'язок з науковими програмами і темами відділу, сформульовано мету і завдання дослідження, визначено наукову новизну одержаних результатів та їх практичне значення. Огляд літератури охоплює значний доробок наукових праць по темі дисертаційної роботи, аналіз яких логічно підводить до мети дослідження. Методичний розділ містить детальну характеристику експериментальних підходів та методів дослідження.

Разом з тим у цих частинах роботи не зовсім чітко відокремлено ефекти феномену preconditionування міокарда і фармакологічної кардіопротекції. Практично, застосована модель поєднує індукцію ендогенних механізмів захисту (preconditionування) і водночас безпосередній вплив фармакологічного засобу на міокард (фармакологічна кардіопротекція), що, однак, не суперечить пошуковому характеру роботи і не спростовує її результатів.

Розділи результатів досліджень становлять основну частину роботи. У розділі 3 автор наводить результати скринінгових досліджень впливу 9-ти фармакологічних агентів на ізольоване серце щура. Результати досліджень демонструють різну здатність препаратів впливати на скоротливу активність міокарда та його хронотропну функцію при глобальній ішемії, а також

викликати коронародилататорний ефект. Однак, на жаль, не досліджено період реперфузії, що дозволило б оцінити власне захисні ефекти сполук щодо пошкодження міокарда. Аналіз одержаних результатів дозволив автору виділити сполуки з бажаними ефектами та дослідити механізми їх дії з використанням блокатора K_{ATP} -каналів і препарату порівняння – флокаліну. На підставі значного доробку експериментальних результатів автором визначено, що сполуки-лідери мають механізм дії, пов'язаний з активацією K_{ATP} -каналів.

У розділі 4 автор детально охарактеризував ефекти сполук-лідерів з використанням інших моделей пошкодження міокарда – регіональної ішемії *invitro* та *in vivo*. Крім протекторного впливу на функціональну здатність ішемізованого міокарда, за допомогою біохімічних та морфометричних методів продемонстровано позитивну дію цих сполук щодо попередження пошкодження серця при інфаркті. З метою можливого практичного використання сполук-лідерів автором було також визначено їх гостру токсичність. Одержані результати є новими і мають незаперечну теоретичну і практичну цінність.

У розділі аналізу та узагальнення результатів автором проаналізовано велику кількість фактичного матеріалу, представленого у попередніх розділах, що дозволило зробити аргументовані висновки, що повністю впливають із результатів роботи. На жаль, автор не порівнює детально власні результати з даними літератури щодо фармакологічного прекодицювання (зокрема, діазоксидом), що покращило б оцінку власних результатів.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях та у авторефераті. За темою дисертації автором опубліковано 10 наукових праць, в тому числі 7 статей у вітчизняних та міжнародних фахових виданнях та 3 тез доповідей у збірниках міжнародних та вітчизняних наукових конференцій, які повністю висвітлюють одержані результати. Автореферат дисертації повністю відповідає змісту дисертаційної роботи, включає її основні положення і найважливіші результати.

Запитання:

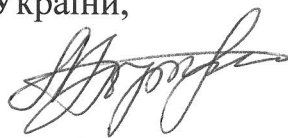
1. Яку фазу фармакологічного прекодицювання вивчав автор на використаній моделі? Як розрізнити дію препарату як індуктора прекодицювання і його вплив як терапевтичного агента?
2. Які саме показники тиску в лівому шлуночку та швидкості його змін впродовж серцевого циклу наведено в розділах 3 і 4? Чи може автор охарактеризувати зміни систолічного та діастолічного тиску в лівому шлуночку при застосуванні сполук-лідерів?

3. Чому в якості препарату порівняння не застосовано відомий індуктор прекондиціювання діазоксид, а використано флокалін, щодо якого досліджено лише кардіопротекторні властивості?

Незважаючи на вказані вище зауваження щодо змісту і оформлення роботи, виявлені недоліки не впливають на загальну позитивну її оцінку.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.
Дисертаційна робота Ю.М. Кутового «Здатність похідних імідазо[1,2-а]азепінію до прекондиціювання міокарда та фармакологічної кардіопротекції» за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія є завершеним науковим дослідженням, у якому автор із використанням сучасних методів отримав наукові дані про кардіопротекторні властивості нових фармакологічних сполук, дослідив їх гостру токсичність та механізми дії. За своєю актуальністю, науковим і практичним значенням, методикою та обсягом досліджень, змістом і оформленням робота повністю відповідає п.11 Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого постановою Кабінету міністрів України № 567 від 24 липня 2013 р. щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата наук, а її виконавець, Кутовий Юрій Миколайович, заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія.

Заступник директора з наукової роботи,
завідувач лабораторії молекулярної біології
Міжнародного центру астрономічних та
медико-екологічних досліджень НАН України,
доктор медичних наук, ст. н. співр.



А.Г. Портниченко

Підпис А.Г. Портниченко завірено.

Вчений секретар



Григор'єв

Портниченко Т.З.І.