

ВІДЗИВ

офіційного опонента **Маньковської Ірини Микитівни**
на дисертаційну роботу Ракетської Олени Олександрівни
«Експериментальні дослідження кардіопротекторних властивостей похідних
бурштинової кислоти», подану на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.05. – фармакологія

Актуальність обраної теми дисертації.

Дослідження патогенетичних шляхів корекції ушкоджень серця є важливою проблемою сучасної фармакології. Такі ушкодження виникають на тлі лікування злоякісних новоутворень цитостатиками, серед яких важливу роль відіграють антрациклінові антибіотики. Найчастіше в клінічній практиці застосовують природні антрацикліни I класу – даунорубіцин, доксорубіцин, карміноміцин; новий антибіотик II класу – акларубіцин; їх напівсинтетичні похідні – фармарубіцин, ідарубіцин і синтетичні похідні (антрацендіони) – мітоксантрон. Токсичний вплив на серце протипухлинних антрациклінових антибіотиків обумовлений пригніченням ними синтезу нуклеїнових кислот і як наслідок – блокадою поділу клітин, головним чином, і S і G2-фазах мітотичного циклу. Ушкодження нуклеїнових кислот можуть спричиняти вільні радикали, що утворюються під впливом антрациклінів. Так, показано, що високо реактивні метаболіти кисню індують одно ланцюгові розриви ДНК. Цитостатичний ефект цих антибіотиків, ймовірно, реалізується і за рахунок їхньої прямої ушкоджуючої дії на цитоплазматичну мембрану. Особливістю антрациклінів є те, що дані препарати мають значно виразнішу токсичну дію саме на серце, а доксорубіцин має найбільшу кардіотоксичну дію порівняно з іншими антрациклінами.

Таким чином, антрацикліни зумовлюють ушкодження серцевого м'яза та розвиток кардіотоксичності, механізми якої пов'язують, в першу чергу, з оксидативним (окислювальним) стресом, причому окислювальне

ушкодження мітохондрій міокарду підтверджується в багатьох дослідженнях. Під впливом доксорубіцину спостерігається крім деструктивно-дистрофічних змін в міокарді і порушення структури мітохондрій кардіоміоцитів, пригнічується дихальний ланцюг мітохондрій і знижується в них концентрація фосфорних сполук, тобто виникають прояви тканинної (гістотоксичної) гіпоксії. Подібні прояви виникають і при вживанні фторидів (фторурацил, натрію фторид та ін.), які призначаються як протипухлинні препарати, а також вживаються в стоматологічній практиці. Фториди теж виявляють кардіотоксичність та викликають гемодинамічні зміни внаслідок пошкоджуючого впливу на судинний ендотелій.

В сучасній фармакології відбувається інтенсивний пошук кардіопротекторів для запобігання проявів антрациклінової та фторидної кардіоміопатії. Так, до таких кардіопротекторів відносять нікотинамід, тіотриазолін, кверцетин, бета-адреноблокатори, блокатори ангіотензинперетворюючого ферменту, кислоту фолієву, антагоністи кальцію, антиоксиданти тощо. Наразі актуальним можна вважати пошук нових кардіопротекторів при призначенні протипухлинної фармакотерапії антрациклінами та фторвмісними антиметаболітами. Такі кардіопротектори логічно шукати серед малотоксичних сполук з антиоксидантною та антигіпоксичною дією. З цього погляду привертають значну увагу похідні бурштинової кислоти, які мають вищезазначені властивості. Відомо, що найбільша кардіопротекторна активність визначена у мексикору та яктону. В той же час патогенетичні шляхи кардіопротекторної дії цих препаратів щодо гемодинамічних зрушень, зсувів прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, енергетичного обміну, тіолдисульфідної системи та системи NO при доксорубіциновій кардіоміопатії і фторидній інтоксикації залишаються дослідженими вкрай недостатньо, що і визначає актуальність даної дисертаційної роботи.

Отже, мету дисертаційної роботи О.О.Ракетської, яка полягає в експериментальному обґрунтуванні кардіопротекторної дії похідних бурштинової кислоти (яктон, мексикор) на метаболічні процеси в серці та системну гемодинаміку на тлі експериментальної доксорубіцинової кардіоміопатії та фторидної інтоксикації, а також в теоретичному дослідженні квантово-хімічних механізмів кардіопротекторної дії похідних бурштинової кислоти, треба визнати актуальною та своєчасною.

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

Дисертаційна робота проведена на високому науково-методичному рівні, що дозволило виконати всі поставлені завдання і гарантувало абсолютну доброякісність і високу достовірність отриманої наукової інформації. Вірогідність отриманих результатів та висновків роботи забезпечена різносторонньою статистичною обробкою та репрезентативністю груп експериментальних тварин, аргументованістю вибору об'єкта та предмету дослідження, принципом формування експериментальних груп. Завдання дисертації сформульовані автором чітко та послідовно. Комплекс методичних підходів, які були використані в дисертації, видається адекватним цілям і завданням дослідження. Він включає цілу низку сучасних інформативних та адекватних методів – фармакологічних, токсикологічних, біохімічних, квантово-хімічних і квантово-фармакологічних. Отримані результати були піддані автором коректній статистичній обробці і ґрунтовному аналізу.

Таким чином, наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані у дисертації, видаються вірогідними та обґрунтованими.

Новизна дослідження та теоретичне значення одержаних результатів.

Автором вперше проведено вивчення кардіопротекторних властивостей яктону порівняно з мексикором при доксорубіциновій кардіоміопатії, а також яктону при фторидній інтоксикації. Вперше встановлена антитоксична дія яктону при гострому отруєнні мишей доксорубіцином та натрію фторидом, а також на тлі тіопенталового сну. Тривалість останнього зростає на тлі

застосування доксорубіцину, фторурацилу, натрію фториду. Яктон зменшує тривалість тіопенталового сну, що свідчить про наявність у нього дезінтоксикаційних і гепатопротекторних властивостей при введенні в токсичних дозах доксорубіцину, фторурацилу, натрію фториду.

Вперше показано, що при доксорубіциновій кардіоміопатії і фторидній інтоксикації яктон запобігає порушенням кардіо- і системної гемодинаміки через позитивний вплив на скоротливу активність міокарду. Автором вперше встановлена протекторна дія яктону щодо показників NO- системи (синтез, транспорт і метаболізм оксиду азоту та показники тіолдисульфідної системи) в міокарді щурів з доксорубіциновою кардіоміопатією і фторидною інтоксикацією, що вказує на запобігання розвитку нітрозуючого стресу.

Новизна роботи пов'язана також з встановленням активуючого впливу яктону і мексикору на малат-аспартатний шунт і мембранний потенціал мітохондрій з інгібуючою дією на відкриття мітохондріальної пори. Як яктон, так і мексикор, при інтоксикації доксорубіцином і фторидом натрію запобігають порушенням синтезу протеїнів, прооксидантно-антиоксидантного балансу та енергетичного обміну, розвитку оксидативного стресу і лактат-ацидозу в міокарді щурів. Вперше на підставі проведених квантово-хімічних розрахунків молекули яктону встановлено, що похідні бурштинової кислоти мають широкий спектр фармакологічної дії, а аналіз розташування молекулярних орбіталей у молекулі яктону та його протонованої форми виявив можливість реалізації електронодонорних та електроноакцепторних центрів, які впливають на характер взаємодії з біолігандами.

Практичне значення результатів дослідження. Отримані дані відкривають нові перспективи для корекції токсичних уражень серця препаратами, що містять бурштинову кислоту. Ці дані полягають у визначенні фармакологічних і біохімічних механізмів кардіопротекторної дії яктону і мексикору при їх застосуванні разом з антрацикліновими антибіотиками та антиметаболітами фторидного походження. Це є підставою

для включення цих препаратів до схем лікування онкологічних хворих з метою запобігання токсичного впливу на серце цитостатиків.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті. Основні результати дисертаційної роботи О.О.Ракетської повністю викладені у 25 надрукованих працях, серед яких 13 статей - у фахових журналах, 9 тезах доповідей, 3 патентах на корисні моделі. Робота апробована на вітчизняних наукових конгресах і конференціях з міжнародною участю. Автореферат повністю відображає основні положення дисертаційної роботи.

Недоліки дисертації і автореферату щодо їх змісту й оформлення. Оцінюючи роботу цілком позитивно, хочу висловити деякі зауваження.

1. В огляді літератури не цитуються класичні роботи М.М.Кондрашової, А.Д.Виноградова, Е.Рекера, Б.Чанса, з одного боку, а, з другого, огляди по мітохондріальній фармакології останніх років.
2. І в огляді літератури, і в аналізі результатів автор не чітко висвітлює функціонування циклу трикарбонових кислот та різницю між окисненням ФАД- та НАД-залежних субстратів.
3. Підрозділ 1.4. можна було б суттєво скоротити за рахунок мінімізації висвітлення квантово-фармакологічних властивостей препаратів, які не вивчаються в даній роботі, та обмежитися викладенням загальних принципів і можливостей їх застосування для мексикору та яктону.
4. В роботі по суті докладно вивчався спектр мітохондріальних дисфункцій при інтоксикації доксорубіцином і натрію фторидом (порушення роботи дихального ланцюга і циклу Кребса, гіперпродукція активних форм кисню, зниження продукції АТФ в ході окисного фосфорилювання та гліколізу, порушення прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу), але автор майже ніде не вживає сучасний узагальнюючий термін „мітохондріальна дисфункція”.
5. В роботі, на жаль, зустрічаються орфографічні та стилістичні помилки, невдалі вислови.

Крім того, виникли під час рецензування роботи такі питання до дисертанта:

1. Чому зараз з антрацикліновими антибіотиками як кардіопротектор не застосовують дексразоксан?
2. Якими побічними ефектами володіє мексикор, що можуть бути визначені у яктону?
3. На підставі зміни яких показників можна стверджувати про вплив яктону на малат-аспартатний шунт?

Як вже вказувалося, ці недоліки не впливають на загальну високу оцінку дисертаційної роботи.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертація РАКЕТСЬКОЇ ОЛЕНИ ОЛЕКСАНДРІВНИ «Експериментальні дослідження кардіопротекторних властивостей похідних бурштинової кислоти», яка подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія, є завершеним дослідженням, яке містить принципово нові науково обгрунтовані результати. За актуальністю теми, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням одержаних результатів дисертація повністю відповідає п. 11 постанови Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 р. «Порядок присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника» відносно здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія, а її автор заслуговує присвоєння цього ступеня.

Завідувач відділом по вивченню
гіпоксичних станів Інституту
фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України
доктор медичних наук, професор

30.08.2016



І.М. Маньковська