

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук Хромова Олександра Станіславовича на дисертаційну роботу Семененко Оксани Миколаївни "Вплив HAES-LX-5% на процеси енергетичного метаболізму і вільнорадикального окислення в нирках в ранній період опікової хвороби", що подана до спеціалізованої вченої ради Д 26.550.01 при ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» для захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія

Актуальність роботи.

Опіки становлять глобальну проблему в галузі охорони здоров'я. У світі щорічно відбувається 265 000 випадків смерті від опіків. Опікова травма - провідна причина смертності та великих соціально-економічних втрат у суспільстві. Несмертельні опіки є однією з основних причин захворюваності, включаючи тривалу госпіталізацію, спотворення та інвалідність [Информационный бюллетень ВОЗ. - № 365. – 2014]. Слід пам'ятати, що термічні опіки - величезний фінансовий тягар для системи охорони здоров'я з огляду на тривалу госпіталізацію, реабілітацію та високу вартість медикаментозного та оперативного лікування опікових ран [Sánchez J.L. et al., 2007].

Гіповолемія - найважливіший фактор патогенезу опікової хвороби - починає розвиватися відразу ж після термічної дії, що пов'язано з підвищенням проникності капілярів, і призводить до порушення нормального обміну внутрішньо- і позасудинної рідини з швидкою її втратою. Найбільші втрати плазми спостерігаються протягом перших 12 годин після опіку [Ahrns K.S., 2004]. Поповнення рідини в цей період має важливе значення для забезпечення серцевого викиду, адекватної перфузії ниркової тканини [Williams C., 2008].

Інфузії в найперші години після опіку є ключовим компонентом у лікуванні важкого опікового шоку, і чим швидше буде відновлена мікроциркуляція, тим менший ризик залишається для розвитку синдрому поліорганної недостатності [Faraklas I. et al., 2012]. Метою терапії є відновлення та підтримка адекватної доставки кисню до всіх тканин організму на тлі втрати води та білків.

За останні роки методи корекції гіповолемії сильно змінилися. Довгий час найбільш поширеним плазмозамінним препаратом була свіжозаморожена плазма або її аналоги. На даний час показання до їх застосування є обмеженими у зв'язку з небезпекою пов'язаної із гемотрансфузією трансмісії вірусного гепатитку та ВІЛ-інфекції. Тому сучасні дослідження спрямовані на пошук ефективних штучних кровозамінників.

На даний час широко поширеними є кровозамінники рослинного походження, створені на підставі оксиетильованого крохмалю (ГЕК). Ці препарати є нетоксичними, не чинять негативного впливу на згортання крові та не викликають алергічних реакцій. Структурна спорідненість з глікогеном пояснює високу переносимість оксиетилкрохмалю організмом. За

своєю гемодинамічною та протишоковою дією розчини крохмалю є схожими з декстранами. Тривалість циркуляції та волемічні властивості оксиетилкрохмалю залежать від молекулярної маси та ступеня заміщення [James M.F., 2012].

Проте у численних клінічних випробуваннях розчинів ГЕК було виявлено серйозну небезпеку розвитку небажаних побічних реакцій з боку нирок [Zarychanski R. et al., 2013]. Це і подібні до нього дослідження стали підставою для введення в 2013 р. Європейським агентством з оцінки лікарських засобів (EMA) та Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів (FDA, США) обмежень, що полягають в одно- або триденному терміні використання розчинів ГЕК у пацієнтів з термічною травмою за умови ретельного контролю функції нирок. Ці обмеження стосуються всіх препаратів ГЕК усіх поколінь без урахування ступеня та типу гідроксиетилювання.

Разом з цим, клінічний досвід застосування препаратів ГЕК останнього покоління (130/0,4) у хірургічних хворих виявив вказує на відсутність відмінностей у впливі на функцію нирок у порівнянні з пацієнтами, які отримували розчини кристалоїдів. Вважається, що препарати ГЕК 130/0,4 є безпечними для нирок [Jacob L. et al., 2007; Béchir M. et al., 2013; Luo, Q. et al., 2015].

Виходячи з викладеного, можна зробити висновок, що визначення особливостей фармакодинаміки та доцільності використання HAES-LX-5% як інфузійного середовища, що чинить нефропротекторну дію при опіковій хворобі, робить вибір здобувачем теми дисертаційної роботи виправданим. Можна не сумніватися, що і новизна пропонованого дослідження, і отримані результати можуть мати практичне застосування.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків, рекомендації, що сформульовані в дисертації.

Дисертаційна робота є частиною 2 НДР, що виконувалися в ВНМУ ім. М.І. Пирогова та ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», м. Львів, а Семененко О.М. була безпосереднім виконавцем відповідних фрагментів.

Дисертаційна робота побудована традиційно та складається зі вступу, огляду літератури, опису методів і матеріалів дослідження, 3 розділів, у яких викладені результати власних досліджень (розділи 3 - 5), аналізу та узагальненню отриманих результатів та висновків. Перелік використаних посилань містить 348 джерел (116 кирилицею, 232 латиницею). Дисертаційна робота написана українською мовою, викладена на 184 сторінках, містить 20 таблиць, ілюстрована 29 рисунками.

За допомогою наукового керівника була визначена тема, мета та об'єм роботи. Автором самостійно було сформульоване завдання, визначені напрямки і методичні підходи

дослідження, проведений патентно-інформаційний пошук та робота з першоджерелами літератури. О.М. Семененко брала безпосередню участь в усіх експериментальних дослідженнях. Статистична обробка даних, їх науковий аналіз, оформлення дисертації були виконані здобувачем самостійно. Разом із керівником були сформульовані основні положення та висновки роботи.

У вступній частині викладена актуальність проблеми, зв'язок даної роботи з іншими дослідженнями, новизна отриманих даних. Чітко визначені об'єкт і предмет дослідження. Виходячи з поставленої мети, були складені завдання запланованого дослідження.

Огляд літератури, що представляє собою досить повний аналіз уявлень про суть проблеми та підходи до її вивчення, написаний грамотно, логічно. Автор докладно описує сучасне розуміння патогенезу та підходів до лікування опікової хвороби, обговорює проблеми, які виникають при проведенні інфузійної терапії. Окремий підрозділ присвячений питанням безпеки застосування препаратів ГЕК.

Розділ 2 "Матеріали та методи дослідження".

У цьому розділі автор аргументовано обґрунтовує вибір напрямку та методологічні підходи до проведеного дослідження.

Описані фармакологічні, фізіологічні, біохімічні, статистичні методи, що були застосовані для вирішення поставлених завдань. Звертає на себе увагу коректне використання прийомів статистичного аналізу. У цілому, робота виконана на високому методичному рівні із залученням сучасних методів дослідження.

Розділ 3 "Зміни гемодинаміки та процесів енергетичного метаболізму під впливом інфузійної терапії HAES-LX-5% в ранній період опікової хвороби".

Автором показано, що HAES-LX-5% і лактопротеїн з сорбітолом сприяють ліквідації дефіциту ОЦК та нормалізації мікроциркуляції, зокрема і в ниркових клубочках. Курсове введення як лактопротеїну з сорбітом, так і HAES-LX-5% покращує ниркову гемодинаміку протягом усього терміну спостереження. Разом з цим, на тлі введення HAES-LX-5% відбувається зменшення ступеня порушень швидкості ниркового кровообігу, що свідчить на користь HAES-LX-5%, який наближає швидкість ниркового кровообігу до рівня у інтактних тварин.

Встановлено і позитивну коригуючу дію розчину HAES-LX-5 на перебіг енергетичних процесів у нирках щурів у ранньому періоді опікової хвороби, що є свідченням його ймовірних нефропротекторних властивостей.

Розділ 4 "Вплив HAES-LX-5% на процеси вільнорадикального окислення тканин нирок на ранніх періодах опікової хвороби".

Метою даного розділу досліджень було вивчення антиоксидантної активності розчину HAES-LX-5 у ранньому періоді опікової хвороби.

Доведено, що введення досліджуваної речовини призводить до збереження про-/антиоксидантного статусу в тканинах нирок. Це проявлялось у гальмуванні надмірної активності процесів вільнорадикального окиснення, зниженні накопичення продуктів окисної модифікації білків та у підтримці стабільного рівня ферментативної активності антиоксидантної системи.

У розвиток окислювального стресу, порушень кровообігу, у тому числі і мікроциркуляції, безпосередньо залучена система оксиду азоту. Семененко О.М. отримала дані, які вказують на збільшення активності конституційної з одночасним гальмуванням індукцибельної синтетази оксиду азоту під впливом досліджуваних речовин. Іншими словами, HAES-LX-5%, ймовірно, чинить і певну ендотеліотропну дію.

Розділ 5 "Морфологічні зміни в тканині нирок у ранній період опікової хвороби при проведенні інфузійної терапії".

Даний розділ дисертації присвячений пошуку доказів нефропротекторної дії HAES-LX-5% на структурному рівні. Представлені візуальні та морфометричні дані цього свідчать про таку дію, що і підтверджується скрупульозним статистичним аналізом з використанням адекватних методів.

Розділ 6 "Аналіз та узагальнення отриманих результатів".

Аналіз результатів привертає увагу широтою та багатогранністю. Для підтвердження своїх припущень автор наводить доступні у відкритій літературі відомості. Пильна увага приділяється перспективам практичного застосування результатів роботи. Такий аналіз дозволяє Семененко О.М. у достатній мірі логічно трактувати отримані дані та обґрунтувати висновки, зроблені в дисертаційній роботі.

Наукова новизна роботи.

Здобувачем була зроблена спроба порівняльного вивчення нефропротекторної активності речовин, що належать до різних груп. Пріоритетними є результати вивчення впливу колоїдно-гіперосмолярного розчину HAES-LX-5% на параметри гемодинаміки, процеси енергетичного обміну, вільнорадикального окислення та структуру тканин нирок у

інтактних щурів. Були встановлені особливості впливу розчину HAES-LX-5% у порівнянні з лактопротейном із сорбітолом на параметри системного та ниркового кровообігу у щурів за умови опікової хвороби.

Практичне значення роботи.

У роботі була доведена ефективність колоїдного розчину HAES-LX-5% та були показані відмінності його фармакологічної дії у порівнянні з лактопротейном С. Показані особливості впливу HAES-LX-5% на кровопостачання нирок у ранньому періоді опікової хвороби. Результати дослідження увійшли в матеріали реєстраційного досьє препарату Гекотон (Юрія-Фарм), який дозволений для клінічного використання.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях, авторефераті.

Наукові положення та рекомендації, що містяться в дисертації, є добре обґрунтованими та відповідають змісту роботи. Висновки ґрунтуються на власних даних і цілком відповідають меті та завданням дослідження. Достовірність отриманих даних підтверджена статистичною обробкою за допомогою адекватних методів. Новизна отриманих автором даних не викликає сумніву.

Результати, які представлені в дисертації, викладені у повному обсязі у 12 наукових роботах, з них: 5 статей у фахових журналах (2 без співавторів і 1 у закордонному журналі), 7 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій та національного конгресу фармацевтів. Результати даного дослідження увійшли в матеріали реєстраційного досьє препарату Гекотон (Юрія-Фарм, Україна), який дозволений для клінічного використання. Якість і кількість публікацій відповідає вимогам ДАК МОН України.

Основні положення дисертації в повному обсязі відображені у авторефераті, який за змістом ідентичний дисертації.

Зауваження по дисертаційній роботі.

Дисертаційна робота у цілому справляє позитивне враження, але при рецензуванні роботи виникли деякі зауваження та запитання.

Що стосується зауважень по дисертаційній роботі.

Перш за все, залишилися не вивченими параметри, які характеризують функціональний стан нирок.

По-друге, для оцінки загальної фармакологічної безпеки HAES-LX-5% було б доцільним провести порівняльне вивчення з препаратами ГЕК раннього покоління.

У тексті дисертації зустрічаються рідкісні помилки (у тому числі й невірні посилання на літературні джерела) та сленгові вислови.

Найбільший інтерес викликають відповіді на наступні запитання:

- 1. Які можливі механізми пошкоджуючої дії HAES-LX-5% на функцію нирок?
- 2. Відомо, що використання препаратів ГЕК супроводжується змінами реологічних властивостей крові та зниженням її прокоагулянтної активності. Чи призведе використання ГЕК останнього покоління до збільшення втрат рідини, плазмових білків і формених елементів крові при опіковій хворобі?
- 3. Чому препаратом порівняння вибрали лактопротейн із сорбітолом?

Відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Семененко О.М. "Вплив HAES-LX-5% на процеси енергетичного метаболізму і вільнорадикального окислення в нирках в ранній період опікової хвороби" є самостійною науковою працею, при проведенні якої було отримано значний за обсягом експериментальний матеріал, що розкриває механізми нефропротекторної дії препаратів ГЕК останнього покоління, обґрунтовує доцільність застосування цих речовин для попередження розвитку ниркової недостатності в ранньому періоді опікової хвороби.

Робота виконана на високому методичному рівні та має безперечну практичну значимість, оскільки отримані дані заклали підґрунтя для розробки, випробувань та подальшої реєстрації лікарського засобу Гекотон (Юрія-Фарм, Україна).

Висновки дисертації вагомі, логічні та впливають із суті роботи.

За актуальністю обраної теми, повнотою представлення, науковою новизною, практичною значимістю дисертаційна робота Семененко О.М. повністю відповідає п.11 "Порядку присудження наукових ступенів", затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567, а здобувач заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія.

Г.н.с. відділу експериментальної терапії
ДУ "Інститут фармакології та токсикології НАМН
України",
д. мед. н.

02.11.2016 р.

