

ВІДГУК

Офіційного опонента доктора медичних наук, професора Козинця Георгія Павловича, завідувача кафедри комбустіології та пластичної хірургії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика на дисертацію Семененко Оксани Миколаївни на тему: "Вплив НАES-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», м. Київ для захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія

Актуальність обраної теми

Опікові ураження є загальноновизнаною медичною проблемою у всьому світі, призводячи щорічно більше ніж до 300 000 смертей. Незважаючи на значні успіхи, що були досягнуті у лікуванні даної патології, летальність серед важкообпечених залишається високою навіть у спеціалізованих стаціонарах. Подальший перебіг опікової хвороби, наслідки та строки лікування хворих залежать від глибини та площі опіку, а також від характеру інтенсивної терапії та ефективної профілактики розвитку опікового шоку. Інфузійна терапія в перші 12 год після отримання важкого опіку є ключовим моментом у лікуванні опікової хвороби. На думку багатьох дослідників, чим раніше буде відновлено мікроциркуляцію, тим меншою є загроза розвитку синдрому поліорганної недостатності. Варто відзначити, що механізми порушення функцій нирок при важкій термічній травмі багатогранні і до кінця не з'ясовані. Суперечливими є і думки дослідників стосовно небезпечності окремих періодів опікової хвороби у порушенні цілісності нефрону, як структурно-функціональної одиниці нирки. В цей період автор визначає, що основними патогенетичними ланками ураження нирок є: порушення ниркового кровообігу, гормональний дисбаланс (підвищення активності антидіуретичного гормону та альдостерону), гемоліз еритроцитів та важкі водно-електролітні порушення. Сукупність цих факторів,

ступінь та тривалість проявів окремих з них, в певній мірі, обумовлюють розвиток досить різноманітних порушень у діяльності нирок: від нефрозо-нефриту - до важкої гострої ниркової недостатності.

Тому тема дослідження, обрана автором, без сумнівів, може бути віднесена до актуальних сучасних наукових проблем.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна, повнота викладення в опублікованих працях

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи науково-дослідного центру ВНМУ ім. М.І. Пирогова та кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології ВНМУ ім. М.І. Пирогова «Експериментальне обґрунтування ефективності комплексних інфузійних препаратів на моделі опікової хвороби у тварин» (№ держреєстрації 01100002590; 2009-2011 рр.), яка в свою чергу, є частиною науково-дослідної роботи «Створити нові комплексні колоїдні кровозамінники поліфункціональної дії та розчини для ресуспендування еритроцитів (лабораторно-експериментальне обґрунтування їх застосування в трансфузіології)» (КПКВ 6561040, № держреєстрації 0107U001132), свідоцтво про перереєстрацію №050/15 від 02.03.2015 р. – виконавець ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», м. Львів.

Наукові положення і висновки, що сформульовані у дисертації, відповідають меті роботи і поставленим завданням дослідження. Отримані Семененко О.М. результати базуються на достатній кількості експериментальних досліджень. Робота виконана за класичною схемою із застосуванням інформативних сучасних методів: фармакологічних, фізіологічних, біохімічних, морфологічних, статистичних.

В дослідженні на моделі опікової хвороби у щурів вивчено вплив HAES-LX-5% на процеси енергетичного метаболізму і вільнорадикального окислення

в нирках, показана здатність препарату виступати в якості нефропротекторного засобу на ранніх стадіях опікової хвороби.

Досліди проведено згідно із загальноприйнятими стандартами. Фактичний матеріал достатньо повно ілюстрований досить об'ємними таблицями та рисунками. Достовірність результатів не викликає сумнівів, оскільки базується на інформативних методах досліджень з використанням коректної сучасної статистичної обробки цифрового матеріалу.

Основні положення даної дисертації повністю відображені у 12 друкованих працях, з яких 4 статті у фахових виданнях України, 1 стаття у закордонному журналі, 7 тез доповідей на науково-практичних форумах.

Наукова новизна дисертаційної роботи

В дисертаційній роботі вперше досліджено вплив колоїдно-гіперосмолярного розчину HAES-LX-5% на параметри гемодинаміки, процеси енергетичного обміну, вільнорадикального окислення та структуру тканин нирок у інтактних щурів. Встановлено особливості впливу розчину HAES-LX-5% на параметри системного та ниркового кровообігу у щурів за умов опікової хвороби. Вперше оцінено вплив HAES-LX-5% на зміни процесів енергетичного метаболізму та вільнорадикального окислення в тканині нирок щурів при опікової хвороби. Показана здатність HAES-LX-5% впливати на динаміку морфологічних змін в нирках щурів з опіковою хворобою.

Доведена ефективність колоїдного розчину HAES-LX-5% та показані відмінності його фармакологічної дії у порівнянні з лактопротейном з сорбітолом.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Результати дисертаційної роботи Семененко О.М. є вагомим внеском в покращення ефективності лікування опікових уражень шляхом застосування розчину HAES-LX-5% як засобу корекції гострої ниркової недостатності в нирках в ранній період опікової хвороби.

Показані особливості впливу НАЕС-LX-5% на кровопостачання нирок у ранньому періоді опікової хвороби.

Результати даного дослідження увійшли в матеріали реєстраційного досьє препарату Гекотон (Юрія-Фарм, Україна), який дозволений для клінічного використання.

Результати роботи впроваджено в навчальний процес на кафедрах клінічної фармації та клінічної фармакології, фармакології, біохімії, патологічної анатомії, гістології ВНМУ ім. М.І. Пирогова, кафедри фармакології Івано-Франківського національного медичного університету, кафедри фармакології та клінічної фармакології ДЗ «Дніпропетровської медичної академії МОЗ України», кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету, кафедри фармакології Буковинського державного медичного університету.

Матеріали дисертаційної роботи доповідались та обговорювались на: науково-практичній конференції з міжнародною участю «Фармакологія, фізіологія і патологія нирок» (м. Чернівці, 2012 р.); Восьмій Міжнародній Кримській конференції «Окислительный стресс и свободнорадикальные патологии» (м. Судак, 2012 р.); 85 Міжнародній науково-практичній конференції студентів і молодих вчених «Теоретичні і практичні аспекти сучасної медицини» (м. Сімферополь, 2013 р.); Національному конгресі «Клінічна фармація: 20 років в Україні» (м. Харків, 2013 р.); VII Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Клінічна фармакологія та фармакотерапія захворювань в світлі доказової медицини» (м. Вінниця, 2013 р.); Міжнародних науково-практичних конференціях молодих вчених (м. Вінниця, 2014, 2015 рр.); Науково-практичній конференції «Морфологічні дослідження – виклик сучасності» (м. Суми, 2015 р.); III Міжнародній науково-практичній конференції «Новітні досягнення біотехнології та нанофармакології» (м. Київ, 2015 р.).

Оцінка змісту дисертації, її завершеність у цілому і ідентичність змісту автореферату та основних положень дисертації.

Оформлення та структура дисертації відповідають чинним вимогам до кандидатських дисертацій. Робота складається з переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, розділу, присвяченого опису матеріалів та методів дослідження, 3-х розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних літературних джерел. Робота викладена українською мовою на 184 сторінках. Дисертація відповідає шифру спеціальності 14.03.05 – фармакологія.

Вступ, загальним обсягом 7 сторінок, включає усі необхідні складові. В ньому автор аргументовано і послідовно висвітлює стан проблеми, формулює мету і завдання дослідження, обґрунтовує необхідність його проведення. Мета і завдання сформульовані чітко і лаконічно.

РОЗДІЛ 1 – «Сучасні уявлення щодо ураження нирок при опіковій хворобі та методи їх фармакологічної корекції інфузійними розчинами» (огляд літератури) викладений на 25 сторінках, складається з трьох підрозділів. Висвітлює питання патогенезу ураження нирок при опіковій хворобі, невирішені проблеми сучасної інфузійної терапії опікової хвороби та особливості використання інфузійних препаратів похідних гідроксиетилкрохмалю при опіковій хворобі.

Огляд написано відповідно сучасним досягненням фізіології, патологічної фізіології, біохімії та фармакології, наведена значна кількість даних щодо патогенезу ураження нирок при опіковій хворобі, а також інфузійної терапії опікової хвороби. Текст оформлений згідно вимог до кандидатських дисертацій.

РОЗДІЛ 2 – «Матеріали та методи дослідження» має об'єм 13 сторінок. В розділі дисертант описала вибір напрямку дослідження, охарактеризувала піддослідних тварин та модель опікової травми, обґрунтувала вибір та дози фармакологічних препаратів, охарактеризувала методи дослідження

гемодинаміки, біохімічні методи, морфологічні методи та статистичний аналіз отриманих результатів. Розділ має 7 підрозділів, 3 таблиці.

Автором наведено методику визначення об'ємної швидкості ниркового кровообігу у щурів, артеріального та центрального венозного тиску. Охарактеризовано біохімічні методи дослідження біоенергетичних процесів, процесів перекисного окислення ліпідів та окисної модифікації білків та стану антиоксидантної системи, також визначено активність синтази оксиду азоту.

РОЗДІЛ 3 – «Зміни гемодинаміки та процесів енергетичного метаболізму під впливом інфузійної терапії НАЕС-LX-5% в ранній період опікової хвороби», розміщений на 16 сторінках, має 2 підрозділи, 8 таблиць.

Автором доведено, що у відповідь на опікову травму в нирках відразу розвивається порушення ниркового кровообігу. Визначено, що курсове 7-денне введення як лактопротеїну з сорбітом, так і НАЕС-LX-5% покращувало ниркову гемодинаміку протягом усього терміну спостереження. Дисертантом показано, що на тлі введення НАЕС-LX-5% відбувалося зменшення порушень швидкості ниркового кровообігу за термінами контролю (1, 3, 7 доба), що свідчить на користь НАЕС-LX-5%, який наближав швидкість ниркового кровообігу до рівня інтактних тварин. Автором визначено, що інфузійна терапія тварин з опіковою хворобою розчинами НАЕС-LX-5% та лактопротеїну з сорбітолом в усі терміни спостереження призводила до майже повної нормалізації показників центральної гемодинаміки (артеріального та центрального венозного тиску).

Проведене автором дослідження виявило, що за умов щоденної інфузії щурам контрольної групи з опіковою хворобою 0,9 % NaCl, в кірковій речовині нирок мали місце глибокі розлади енергетичних процесів: зниження вмісту АТФ та АДФ та зростання вмісту АМФ в усі терміни спостереження більше ніж вдвічі порівняно з контролем. Визначено, що на тлі введення НАЕС-LX-5% відбувалося вірогідне збільшення рівня АТФ і АДФ та зменшення вмісту АМФ в усі терміни дослідження, найбільш виразна коригувальна дія спостерігалась на

7 день. Автором показано, що деградація енергетичних ресурсів в нирках щурів з опіковою хворобою супроводжувалась активацією анаеробного гліколізу, що підтверджено зростанням вмісту молочної кислоти в кірковій речовині нирок з одночасним зниженням вмісту пірувату та малату. Визначено, що досліджуваний препарат сприяє зниженню вмісту лактату в кірковій речовині нирок з одночасним підвищенням вмісту пірувату та малату.

РОЗДІЛ 4 – "Вплив НАЕС-LX-5% на процеси вільнорадикального окислення тканин нирок щурів на ранніх термінах опікової хвороби", викладений на 14 сторінках, має 2 підрозділи, 4 таблиці.

Автором показано, що в умовах гіпоксії різного генезу виникає інтенсифікація утворення активних форм кисню, що призводить до розвитку процесів вільнорадикального окислення ліпідів та білків, розвитку дисбалансу між інтенсивністю вільнорадикальних процесів і рівнем активності антиоксидантної системи. Доведено, що посилена генерація активних форм кисню на всіх стадіях опікової хвороби призводить до активації в нефронах процесів перекисного окислення ліпідів та окисної модифікації білків, і як наслідок, до утворення високотоксичних інтермедіатів, здатних взаємодіяти з життєвоважливими макромолекулами клітин, ініціюючи їх загибель за типом апоптозу або некрозу. Дисертантом визначено, що основними причинами формування оксидативного стресу при термічній травмі є порушення кровообігу і мікроциркуляції, гіпоксія і ендогенна інтоксикація, інфекція.

Автором відмічено, що інфузійна терапія щурів з опіковою хворобою розчином НАЕС-LX-5% призводила до пригнічення процесів ліпопероксидації та окисної модифікації білків в нирках, про що свідчить статистично вірогідне зниження рівнів дієнових кон'югатів, трієнкетонів та малонового диальдегіду, а також альдегідфенілгідразонів та карбоксилфенілгідразонів.

По даним автора, активність каталази, супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази та вміст α -токоферолу зростали порівняно з контролем.

Автором показано, що опікова хвороба викликає значні пертурбації в системі синтезу нітроген монооксиду. Відмічено, що курсове введення розчину НАЕС-LX-5% підвищує активність ендотеліальної ізоформи NO-синтази та знижує активність індукцйбельної ізоформи NO-синтази.

РОЗДІЛ 5 – «Морфологічні зміни в тканині нирок в ранній період опікової хвороби при проведенні інфузійної терапії», викладений на 65 сторінках, має 4 підрозділи, 29 рисунків, 5 таблиць.

Автором доведено, що морфологічні дослідження виявили цитопротекторну дію препарату НАЕС-LX-5% на клітини кіркового та мозкового шарів нирок: гальмувався розвиток деструктивно-дистрофічних процесів в структурі функціональної одиниці нирок та спостерігався розвиток регенеративно-репаративних змін в нирках щурів. Відмічено позитивні зміни в мікроциркуляції. Особливо слід відмітити доповнення автором гістологічної картини даними морфометрії. Показано, що величини діаметрів каналців в S1- та S2-зонах, висота епітелію, показники висоти PAS-зони, площа ниркового тільця, об'єм гломерули, діаметр судин ниркового тільця та середня площа гломерулярного судинного пучка на сьомий день спостереження наближались до розмірів середніх значень інтактних тварин. Відмічено також позитивні зміни в мікроциркуляції, про що свідчило відновлення функції нефронів, у вигляді процесу секреції та реабсорбції первинної сечі та метаболічно-синтетичних процесів в епітелію каналців з наявністю активного епітелію з ядрами на різних етапах мітозу.

В РОЗДІЛІ «Аналіз та узагальнення отриманих результатів» підведені підсумки дослідження та їх значення. Розділ викладений на 13 сторінках.

В ньому автор підводить підсумок представлених в роботі результатів дослідження, докладно і доказово пояснюючи найбільш важливі факти і положення. Слід підкреслити комплексний підхід, який було обрано автором для вирішення проблеми. Результати виконаної роботи інтерпретуються з

урахуванням сучасного стану проблеми, її теоретичного і практичного значення.

У висновках дисертаційної роботи автор узагальнює, аналізує і підсумовує отримані ним результати. Всі 7 висновків, зроблені в роботі, є логічним завершенням дисертації. Вони відображають реалізацію поставлених завдань, містять найважливіші наукові, теоретичні та практичні результати, отримані автором, ілюстровані цифровим матеріалом. Висновки роботи сформульовано у відповідності з отриманими результатами.

Список використаних джерел містить 348 найменування, з них 116 кирилицею та 232 латиницею. Слід зазначити, що літературні джерела, на які автор посилається в роботі, охоплюють усі розглянуті питання й згадуються у відповідних структурних підрозділах дисертації.

Всі розділи дисертації написані на достатньо високому науковому й методичному рівні за стилем викладення матеріалу, наведеними табличними зображеннями цифрового матеріалу.

Зміст автореферату Семененко О.М. відповідає основним положенням та структурі дисертаційної роботи.

В якості дискусії хотілося б почути відповідь дисертанта на наступні питання:

1. За рахунок яких механізмів препарат HAES-LX-5% пригнічує процеси перекисного окислення ліпідів та окисної модифікації білка в нирках щурів в ранній період опікової хвороби?

2. В чому різниця впливу препаратів HAES-LX-5% і лактопротеїну з сорбітолом на морфологічну картину ниркових структур при опіковій хворобі?

3. Яка різниця між ендотеліальною та індуцибельною ізоформами NO-синтаз і як змінюється їх активність під впливом інфузійної терапії HAES-LX-5%?

Дисертаційне дослідження Семененко О.М. – завершена робота, самостійно виконана, в достатній мірі підтверджена впровадженнями та публікаціями.

Таким чином, дисертаційна робота Семененко О.М. "Вплив НАЕС-LX-5% на процеси енергетичного метаболізму і вільнорадикального окислення в нирках в ранній період опікової хвороби" за актуальністю теми, науковою новизною отриманих результатів, теоретичним та практичним значенням, методичним рівнем відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. за № 567, а здобувач заслуговує присвоєння йому наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія.

Офіційний опонент,
завідувач кафедри комбустіології
та пластичної хірургії Національної
медичної академії післядипломної
освіти ім. П.Л. Шупика,
доктор медичних наук, професор,
Заслужений діяч науки і техніки України,
лауреат Державної премії України

КОЗИНЕЦЬ Г.П.

